
Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Oxoplatin, dessen
5 Salze und Derivate

Beschreibung

10

Die Erfindung betrifft einen pharmazeutischen Kit umfassend cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) und getrennt hiervon einen pharmazeutischen Grundstoff in Form von Kapseln, Tabletten, Cremes, Salben und Infusionslösungen, sowie die Herstellung dieser pharmazeutischen Mittel; die Erfindung betrifft auch die Verwendung der pharmazeutischen Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

20

Bei Krebs handelt es sich um das unkontrollierte Wachstum von neuem Gewebe, das durch Entartung körpereigener Zellen verursacht wird. Die Krebszellen besitzen die Fähigkeit, in anderes Gewebe einzudringen und dieses zu zerstören. Zu den Hauptgruppen der Krebserkrankung bzw. der Tumorerkrankungen gehören Sarkome, Karzinome, Leukämien und Lymphome. In den Industriegesellschaften gehören Krebs- und Tumorerkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Aus diesem Grunde gibt es zahlreiche Bemühungen, Therapien zu entwickeln, um Krebserkrankungen zu behandeln. Viele dieser Behandlungsmethoden sind jedoch nur bedingt erfolgreich. Zum einen kann ein sich bereits im Körper etablierter Tumor in einem Organismus mit den bekannten Mitteln nur sehr schwer bekämpft werden, zum anderen zeigen die verwendeten Antitumormittel im Allgemeinen eine Vielzahl von unerwünschten

Nebenwirkungen, die insbesondere bei den zu verabreichenden Dosismengen der Mittel Beschränkungen auferlegen.

- Neben den Ansätzen zur Gentherapie zur Behandlung von
- 5 Krebserkrankungen werden seit Jahren ausgewählte Metalle bzw. Metallverbindungen, wie zum Beispiel Vanadium, Molybdän, Gold und insbesondere auch Platin, zur Behandlung von verschiedenen Tumorerkrankungen eingesetzt. Viele dieser eingesetzten Verbindungen, wie zum Beispiel die Platin-Verbindungen, haben neben den allgemeinen Nebenwirkungen ein hohes toxisches Potential, insbesondere sind diese Verbindungen nephrotoxisch. Weiterhin zeigen vor allem Platin-Verbindungen, wie zum Beispiel die cis-Platin-Verbindungen, spezifische unerwünschte Nebenwirkungen, wie zum
- 10 Beispiel starke Durchfälle, strenges Erbrechen, Verlust der Körper- insbesondere der Kopfbehaarung. Außerdem wird die Aktivität - vor allem die immunologische Aktivität - des Knochenmarks unterdrückt.
- 15
- 20 Dies führt in der Summe dazu, dass die Patienten trotz der für sie bedrohlichen Erkrankungen diese Art der Therapie vorzeitig abbrechen und andere Therapieformen zur Behandlung ihres pathogenen Zustandes wählen.
- 25 Bei den Krebstherapien zeigt sich insgesamt, dass zu behandelnde Patienten gegenüber oral zu verabreichenden Mitteln aufgeschlossen sind. So wird beispielsweise eine orale Chemotherapie von den Patienten aufgrund der Tatsache, dass sie ihr normales Leben weitestgehend fortführen können und
- 30 diese Behandlungen relativ wenig Nebenwirkungen zeigen, sehr gut akzeptiert. Im Jahr 2001 waren zirka 25 % bis 30 % der in der Onkologie verwendeten Medikationen orale Formulierungen. Diese oralen Formulierungen eignen sich bedingt, um verschiedenste Krankheitsmechanismen zu behandeln. Bekannte Beispiele für orale Antitumortherapien sind
- 35

zum Beispiel die Gabe von zytotoxischen Agenzien, Anti-Angiogeneseprodukten, Mitteln, die die Zellzyklusmechanismen modifizieren, Inhibitoren der Signaltransduktion und Hormonsuppressionsmittel.

5

Die gute Akzeptanz der oralen Chemotherapeutika führte dazu, dass es im Stand der Technik mehrere Versuche gab, pharmazeutische, oral zu applizierende Mittel bereitzustellen, die eine gute Antitumoraktivität kombiniert mit einer geringen Toxizität zeigen. Es gab daher mehrere Versuche, effektiv wirkende pharmazeutische Mittel mit geringen Nebenwirkungen bereitzustellen, die auf Molybdän-, Vanadium-, Gold- und insbesondere Platinkomponenten beruhen. Die bekannten Chemotherapeutika sind sehr toxisch und daher in Transport, Lieferung und Lagerung nur mit einem gewissen Risiko zu handhaben.

Es sind mehrere Oxoplatin (*cis*-Oxoplatin)-Verbindungen als Tumor beeinflussende Mittel bekannt. Diese umfassen 20 beispielsweise *cis*-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) in Puffer- oder NaCl-Lösungen, die in Labortiere appliziert werden. Galenische Zubereitungen, die beim Menschen eingesetzt werden können, sind im Stand der Technik nicht oder wenig offenbart worden. Es ist bekannt, 25 dass die galenische Zubereitung einen Einfluss auf die Wirkung im humanen oder tierischen Patienten hat. Es fehlen im Stand der Technik Angaben über konkrete Zusammensetzungen von galenischen Grundstoffen, die eine effektive Wirkung des *cis*-Oxoplatins im lebenden Organismus ermöglichen.

30

Bisher ist es nicht gelungen, oral zu verwendende pharmazeutische Mittel, insbesondere chemotherapeutisch anwendbare Verbindungen, auf Basis von Platin-Verbindungen bereitzustellen, die eine geringe toxische, insbesondere nephrotoxische Aktivität aufweisen. Weiterhin konnten bis-

her noch keine für den Patienten akzeptierbaren Platin-umfassende pharmazeutischen Mittel entwickelt werden, die beispielsweise als Creme oder Salbe, insbesondere für die Behandlung von Tumorerkrankungen der Haut, angewendet werden können.

Aufgabe der Erfindung war es daher chemotherapeutische Mittel in einer Form bereitzustellen, die die genannten Nachteile nicht aufweist, wobei die eingesetzte Oxoplatin-Verbindung eine geringe Toxizität, insbesondere Nephrotoxizität, aufweist und gut als orales Mittel bzw. als Creme oder als Salbe in der Tumortherapie eingesetzt werden kann, wobei sich die Oxoplatin-Verbindung bei der direkten Anwendung in einer definierten galenischen Zubereitung befindet, die eine sichere und effektive Wirkung des Oxoplatins als Chemotherapeutikum ermöglicht.

Die Erfindung löst diese erfindungsgemäße Aufgabe durch einen Kit umfassend cis-Diammonium-dichlorotransdihydroxoplatin (IV) (cis-Oxoplatin, Oxoplatin), insbesondere dessen Salze, und räumlich getrennt hiervon einen Grundstoff eines pharmazeutischen Mittels ausgewählt aus der Gruppe umfassend eine Tablette, eine Kapsel, ein Dragee, ein Zäpfchen, eine Salbe, eine Creme, eine Infusions- und/oder eine Injektionslösung und gegebenenfalls eine Information zum in Kontakt bringen bzw. zum Kombinieren der Inhalte des Kits, wobei die Grundstoffe so ausgewählt sind, dass nach dem in Kontakt bringen bzw. dem Kombinieren des cis-Diammonium-dichlorotransdihydroxoplatin (IV) mit dem Grundstoff

- die Kapsel Oxoplatin : Siliciumdioxid : Mannitol oder Magnesiumstearat im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 umfasst,
- die Tablette cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz : Calciumhydro-

genphosphat $2\text{H}_2\text{O}$: Cellulosepulver : Magnesiumstearat im Verhältnis von 10 bis 500 : 20 bis 150 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 umfasst,
- oder die Tablette alternativ cis-Oxoplatin :
5 Siliciumdioxid : Magnesiumstearat im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 umfasst,
- die Creme cis-Oxoplatin : Benzylalkohol : Cestylstearylalkohol : Macrogolstearat 1000 : Isopropylpalmitat : Glycerol : Sorbitol-Lösung 70 % : Wasser im
10 Verhältnis von 0,2 bis 8 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 : 0,1 bis 7 : 0,2 bis 8 : 0,2 bis 8 : 20 bis 60 umfasst,
- die Salbe cis-Oxoplatin : Propylenglykol : Macrogolstearat 1000 : Cestylstearylalkohol : Vaseline im Verhältnis von 2 bis 20 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 25 bis 400 umfasst,
15 - das Gel cis-Oxoplatin : Hydroxyethylcellulose : Chloroaerosol : Natriumhydroxid : Natriumhydrogenphosphatdihydrat : Wasser im Verhältnis von 2 bis 20 : 100 bis 600 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 20 bis 60 : 3000 bis 50000 umfasst,
20 - das Zäpfchen cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Hartfett im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 30 bis 300 umfasst,
- oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogencarbonat :
25 Stearinsäure : Magnesiumstearat : hochdispersem Siliciumdioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100 : 700 bis 4000 : 200 bis 600 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 10 umfasst,
30 - oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose $1\text{H}_2\text{O}$: Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogencarbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : Siliciumdioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100 :

1000 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis
1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7
umfasst,

- oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose
5 1H₂O : Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogen-
carbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : Silicium-
dioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 1000 :
1500 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis
1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7
umfasst,

- die Injektions- oder Infusionslösung cis-Oxoplatin :
Benzylalkohol : Polysorbat 80 : Sorbitollösung 70 % :
Wasser im Verhältnis von 0,2 bis 8 : 1 bis 10 : 0,1 bis
7 : 100 bis 800 : 100 bis 400 umfasst,

- oder die Injektions- oder Infusionslösung alternativ
cis-Oxoplatin : Mannitol : Wasser im Verhältnis von 0,1
bis 7 : 5 bis 40 : 1 bis 10 umfasst.

Überraschend konnte gezeigt werden, dass die räumliche
20 Trennung in dem Kit von cis-Diammoniumdichloro-
transdihydroxoplatin (IV) und galenischem Grundstoff, d.h.
der Tablette, der Kapsel, des Dragees, des Zäpfchens, der
Salbe, der Creme, der Infusions- und/oder eine
Injektionslösung ohne cis-Diammoniumdichloro-
25 transdihydroxoplatin (IV), dazu führt, dass das aus den
Bestandteilen des Kits durch in Kontakt bringen z.B.
Mischen herzustellende und zu gewinnende
Chemotherapeutikum einfacher und sicherer zu handhaben ist
als die bekannten Mittel.

30 Vor der Anwendung an einem Patienten werden cis-Diammonium-
dichlorotransdihydroxoplatin (IV) und der Tabletten-, der
Kapsel-, der Dragee-, der Zäpfchen-, der Salben-, der
Creme-, der Infusions- und/oder der Injektionslösungs-
35 Grundstoff - d.h. der galenische Träger ohne Oxoplatin bzw.

cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) - miteinander gemischt, so dass ein pharmazeutisches Mittel zur Behandlung von Tumoren zu Verfügung steht.

- 5 Im Gegensatz zu den üblichen Mitteln, welche das toxische Oxoplatin bzw. cis-Oxoplatin umfassen, ist ein Kit, in dem Oxoplatin bzw. cis-Oxoplatin und der pharmazeutische Grundstoff oder Träger getrennt vorliegen, sicherer zu handhaben. Ein Mittel, z.B. eine Infusionslösung, welches
10 bereits vor der Anwendung - bei der Lagerung und dem Transport - Oxoplatin und Grundstoff umfasst, weist während des gesamten Zeitraum des Transportes und der Lagerung eine toxische Substanz - im vorliegenden Beispiel in Form einer größeren Infusionslösung - auf. Derartige großvolumige
15 giftige Mittel sind schwerer zu handhaben als kleine konzentrierte Mengen von Oxoplatin, da kleine Mengen in Ampullen oder in sicheren kleinervolumigen Sicherheitsgefäßern gelagert werden können. Bisher ging man davon aus, dass das Einbringen von Oxoplatin in den Grundstoff durch Mischen
20 vor der Anwendung an einem Patienten zu keinem sicher handhabbaren pharmazeutischen Mittel führt; da es beispielsweise schlecht durchmischt ist, weil ein ausreichendes Durchmischen ohne industrielle Hilfsmittel nicht möglich ist; es hat sich aber gezeigt, dass die in
25 Kliniken und Forschungseinrichtungen zur Verfügung stehenden üblichen Laborgeräte hierfür ausreichend sind oder aber, dass die Klinikapotheken über die erforderlichen Geräte verfügen bzw. dass die üblichen Handhabungen beim Mischen durch das Krankenhauspersonal oder den Patienten
30 ausreichend sind, um die gewünschten Resultate bei der Bereitstellung des Chemotherapeutikums aus den Bestandteilen des Kits zu erzielen. Besonders überraschend war es, dass die Verwendung der definierten Tabletten-, Kapsel-, Dragee-, Zäpfchen-, Salben-, Creme-, Infusions-
35 und/oder Injektionslösungs-Grundstoffe als Träger für das

cis-Oxoplatin zu einem sicheren und effektiv wirkenden Arzneimitteln führt. Die erfindungsgemäß definierten Grundstoffe ermöglichen ein sicheres Bereitstellen des Arzneimittels durch Kombinieren der Bestandteile des Kits.

5

Um die Wirkung eines Arzneimittels zu verbessern und die Nebenwirkungen zu verringern, ist es vorteilhaft, den Arzneistoff (Oxoplatin) in erhöhter Konzentration an den Ort seiner geplanten Wirkung zu transportieren und nur in stark reduzierter Konzentration an den Ort von möglichen Nebenwirkungen gelangen zu lassen. Erfindungsgemäß wird dies erreicht, indem Oxoplatin an die erfindungsgemäß definierten Trägermaterialien gekoppelt wird, welche eine günstige Verteilung im Körper ermöglichen. Vorteilhafterweise erkennen derartige Träger den Wirkungsort und setzen dort die wirksame Substanz Oxoplatin selektiv frei.

Mit der kontrollierten Freisetzung durch die erfindungsgemäßen Träger kann man eine gleichmäßigere Wirkung erzielen und zugleich die Zeitspannen zwischen den einzelnen Verabreichungen verlängern bzw. die Einnahmfrequenz herabsetzen. Bei der Darreichungsform kann es sich um eine Tablette, aber auch um ein wirkstoffhaltiges Pflaster oder ein Injektionspräparat handeln. Für jede der genannten Darreichungsformen gibt es ganz spezielle Techniken, um den Wirkstoff kontrolliert freizusetzen. Eine Tablette beispielsweise verbleibt höchstens einen Tag lang im Magen-Darm-Trakt; die Verlängerung der Freigabedauer der Wirksubstanz auf mehr als einen Tag zu erhöhen, wäre also nicht zweckmäßig und erfolgt mit den erfindungsgemäß definierten Träger auch nicht.

Bei der Herstellung der verschiedenen Arzneiformen müssen Wirkstoffe gemeinsam mit Hilfsstoffen verarbeitet werden. Hilfsstoffe dürfen selbst nicht pharmakologisch wirksam sein, d.h. es darf vor allem keine toxikologischen Bedenken 5 geben. Gleichzeitig müssen sie aber gewährleisten, dass der Wirkstoff im fertigen Arzneimittel stabil bleibt. So ist durch die erfindungsgemäß definierten Träger sichergestellt, dass keine chemischen Reaktionen zwischen Hilfs- und Wirkstoffen stattfinden.

10

Ein Beispiel zu dieser Problematik und den damit verbundenen Überlegungen bei einer Injektionslösung in Ampullenform: Erscheint aufgrund der guten Löslichkeit und der guten Stabilität des Wirkstoffs in Wasser eine rein wässrige Ampullenlösung herstellbar, so muss je nach Tumor, 15 d.h. nach Wirkortweiter, überlegt und geprüft werden, ob die erfindungsgemäß definierte Lösung auf einen bestimmten pH-Wert eingestellt werden muss bzw. ob dieser konstant gehalten (gepuffert) werden muss.

20

Bevorzugt sind die Salze des cis-Diammoniumdichloro-transdihydroxoplatin (IV) oder Oxoplatin oder cis-Oxoplatin, da diese überraschend gut wasserlöslich sind, was zu überraschenden Vorteilen bei der Gabe in einem 25 Organismus führt; z.B. bei Magenkrebs oder bei Augenkrebs. Durch ein pharmazeutisches Mittel, welches cis-Diammonium-dichlorotransdihydroxoplatin (IV) und/oder dessen Salze oder Derivate - eingebracht in die erfindungsgemäß definierten Grundstoffe - umfasst, können Tumoren effektiv 30 behandelt werden. Überraschenderweise wurde gefunden, dass cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) bzw. cis-Oxoplatin oder Oxoplatin und die erfindungsgemäß definierten Grundstoffe umfassende pharmazeutische Verbindungen im Vergleich zu beispielsweise cis-Platin-Verbindungen nur eine geringe toxische Aktivität aufweisen, ins- 35

besondere sind sie kaum oder gar nicht nephrotoxisch. Cis-Oxoplatin- und erfindungsgemäß definierten Grundstoffe-umfassende pharmazeutische Mittel haben auch eine geringere Halbwertszeit im Körper als vergleichbare cis-Platin-Verbindungen, das heißt, wichtige Stoffwechselorgane - wie beispielsweise die Leber oder die Niere - werden durch die erfindungsgemäßen Verbindungen weniger belastet. So war es zum Beispiel überraschend, dass 20 Tage nach einer Injektion von cis-Oxoplatin mit der erfindungsgemäßen Injektionslösung die Nieren weitgehend frei von dieser Verbindung sind, wohingegen nach einer Vergleichsinjektion mit cis-Platin der Level an Platin in der Niere ungefähr so hoch war wie nach einer Stunde nach der Injektion. Besonders bevorzugt ist der Einsatz der Salze, insbesondere der Kalium-, Lithium-, Natrium-, Magnesium-, Barium-, Zink-, Mangan-, Silber-, Kupfer-, Vanadium-, oder Calcium-Salze, wobei die Anionen zum Beispiel Chloride, Sulfate, Phosphate, Nitrate oder Carbonate oder andere sein können. Dem Fachmann sind weitere Elemente bekannt, die Salze bilden können, zum Beispiel die Elemente der 1 - 5 Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente, sowie die Elemente der 1 - 8 Nebengruppe; sämtliche der in dem Periodensystem genannten Elemente können Salze des cis-Oxoplatin bilden.

Bei den Derivaten kann es sich zum Beispiel um Alkyl- und/oder Aryl-Derivate handeln, bei denen formal die Positionen der Kationen und/oder Anionen in den Salzen durch Alkyl- und/oder Aryl-Reste eingenommen werden. Bevorzugte Aryl-Reste sind zum Beispiel Phenyl-, Naphthyl- oder Anthryl-Reste; bevorzugte Alkyl-Reste sind zum Beispiel Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Reste.

Weiterhin zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen, die durch Kombination aus den Bestandteilen des Kits gewonnen

werden, Tendenzen der Biotransformation, das heißt, zunächst wird beispielsweise oral oder in Form einer Injektion ein pharmazeutisches, insbesondere chemotherapeutisches Mittel umfassend cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) aufgenommen, welches in bestimmten Dosen effizient gegen ausgewählte Tumoren wirkt, ohne erhebliche toxische Nebenwirkungen - insbesondere im Vergleich zu cis-Platin-Verbindungen - zu zeigen. Nach einer gewissen Zeitspanne kann diese Platin(IV)-Verbindung durch Prozesse innerhalb des Organismus in eine Platin(II)-Verbindung umgewandelt werden, die wiederum spezifisch gegen bestimmte Tumoren wirkt. Platin(IV)- und Platin(II)-Verbindungen können vorteilhafterweise eine unterschiedliche Spezifität in ihrer antitumoralen Wirksamkeit aufweisen.

Insbesondere chemotherapeutische Mittel, die Salze des cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) in den erfindungsgemäß definierten Grundstoffen umfassen, sind sehr gut löslich und daher sehr gut bioverfügbar. Aus diesem Grunde können sie in einer geringeren Konzentration eingesetzt werden und haben dennoch eine höhere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen als die vergleichbare Base. Diese gute Löslichkeit führt auch dazu, dass sich die Salze für Kombinationen mit anderen aktiven Wirkstoffen, Vitaminen oder anderen Antitumormitteln gut eignen. Vor allem sind diese Salze gut in solchen sauren Milieus lösbar, wie sie beispielsweise im humanen oder tierischen Magen vorherrschen. Im Gegensatz zu den entsprechenden Basen lösen sich die Salze, sobald sie mit Magensäure in Kontakt kommen, um ein Vielfaches besser auf und können daher beispielsweise im Magen bei Magentumoren sofort ihre Wirkung entfalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch deshalb vorteilhafterweise insbesondere für die Magen-Darm-Passage geeignet, da sie wenig Addukte bilden. Diese verringerte Adduktbildung ist jedoch nicht nur auf die Re-

gionen des Verdauungstraktes beschränkt, sondern bezieht sich auch auf das Verhalten der erfindungsgemäßen Verbindungen in Niere und Leber. Unter Addukten im Sinne der Erfindung sind schädliche, nebenwirkungsreiche Produkte zu verstehen, die sich durch den Ab- und Umbau der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Organismus ergeben können.

Das in Kontakt bringen kann durch Mischen, Dispergieren, Kompaktieren, Pressen oder Mahlen erfolgen. Das Mischen erfolgt bevorzugt durch Rühren, Mengen, Walzen, Kneten, Emulgieren, Suspendieren, Lösen, Ultraschall-Einwirkung usw. in Abhängigkeit vom Aggregatzustand und den Eigenschaften der zu mischenden Komponenten als Trocken-, Feucht- u. Naßmischen. Bei den Mischgeräten (*Mischern*) kann man prinzipiell zwischen statischen und dynamischen Mischern unterscheiden. Während erstere durch Turbulenz wirken, die an speziell geformten Konstruktionen in Flüssigkeiten beim Durchströmen entsteht, wird diese bei den dynamischen Mischern aktiv erzeugt. Mischertypen sind z.B. Propeller-, Turbo-, Schaufel-, Mulden-, Planeten-, Reib-, Schnecken-, Walzen-, Schleuder-, Gegenstrom-, Strahl-, Trommel-, Konus-, Taumel-, Kreisel-, Kühl-, Vakuum-, Durchfluß-, Schwerkraft-, Fluid- und pneumatische Mischer. Die Kompaktierung kann insbesondere bindemittelfrei oder unter Zusatz von Bindemitteln erfolgen. Im Sinne der Erfindung ist das Dispergieren das Zerteilen der in dem Füllstoff, z.B. dem Grundstoff, vorliegenden Aggregate in einem flüssigen Medium in kleinere Teilchen und deren gleichzeitige Benetzung durch das Dispergiermedium. Zum Dispergieren gehört ferner ein statistisches und gleichmäßiges Verteilen der auf diese Weise entstandenen Teilchen auf alle Volumenelemente des Mediums. Die wichtigsten Teilschritte einer Dispergierung lassen sich zusammenfassen als: 1. Das Benetzen der Oxoplatin-Teilchen durch das Dispergiermedium; - 2. das

zerteilen der Agglomerate; und ggf. - 3. die Stabilisierung gegen Flockung.

- Bevorzugt ist ein Kit, bei dem die Kapsel zusätzlich 5 Siliciumdioxid und Mannitol oder Siliciumdioxid und Magnesiumstearat und/oder pharmazeutisch akzeptierbare Vehikel, insbesondere Siosomen, Liposomen und/oder Nanokapseln umfasst.
- 10 Bevorzugt ist weiterhin ein Kit, wobei die Kapsel nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff 50 mg Siliciumdioxid, 50 mg Mannitol oder 50 mg Magnesiumstearat und 50 mg Oxoplatin umfasst, oder alternativ, 50 mg cis-Oxoplatin, 39,5 mg Lactose oder 39 mg, 2,5 mg oder 2 mg 15 Maisstärke, 2,5 mg Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, 2,5 mg Calciumhydrogenphosphat 2H₂O, 2,5 mg Cellulosepulver und 0,5 mg Magnesiumstearat umfasst, oder alternativ, cis-Oxoplatin, 50 mg Siliciumdioxid und 50 mg Magnesiumstearat umfasst. Bei einem weiteren bevorzugten Kit umfasst die 20 Creme nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff 50 mg cis-Oxoplatin, 20 mg Benzylalkohol, 100 mg Cestylstearylalkohol, 25 mg Macrogolstearat 1000, 20 mg Isopropylpalmitat, 40 mg Glycerol, 50 mg Sorbitol und 205 mg Wasser. Weiterhin ist ein Kit bevorzugt, wobei die Salbe 25 nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff 50 mg cis-Oxoplatin, 120 mg Propylenglykol, 5,5 mg Macrogolstearat 1000, 22 mg Cestylstearylalkohol und 851,5 mg Vaseline umfasst.
- 30 Bei einem weiteren bevorzugten Kit umfasst das Gel nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff 0,05 g cis-Oxoplatin, 1,8 g Hydroxyethylcellulose, 0,1 g Chloro-aerosol, 0,005 g Natriumhydroxid, 0,17 g Natriumhydrogenphosphatdihydrat und 97,875 g Wasser.

Bei einem weiteren bevorzugten Kit umfasst das Zäpfchen nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff 0,02 g cis-Oxoplatin, 0,02 g Siliciumdioxid und 1,85 g Hartfett umfasst, alternativ, dass das Zäpfchen 20 mg cis-
5 Oxoplatin, 1055, 40 mg Lactose, 170 mg Maisstärke, 63,60 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperses Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80, alternativ umfasst das Zäpfchen 20 mg cis-Oxoplatin, 1350 mg Lactose 1H₂O, 170
10 mg Maisstärke, 65 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperses Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80 oder alternativ umfasst das Zäpfchen 50 mg cis-Oxoplatin, 1450 mg Lactose 1H₂O, 170 mg Maisstärke, 65
15 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperses Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80.

Bei einem weiteren bevorzugten Kit umfasst die Präparation nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff einer 5 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung 5 mg cis-Oxoplatin, 9 mg Benzylalkohol, 2 mg Polysorbat 80, 650 mg Sorbitollösung 70% und 500 mg Wasser.

25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel, die mit dem Kit hergestellt werden können, sind in der Lage, an eine DNA direkt zu binden. Die cis-Oxoplatin-Verbindungen gemäß der Erfindung weisen eine oktaedrische Form auf. Cis-Oxo-
platin im Sinne der Erfindung kann daher sowohl Intra- als
30 auch Inter-Strang-DNA-Komplexe bilden. Aufgrund der spezi-
fischen Struktur von cis-Oxoplatin im Gegensatz zu cis-
Platin gehen die erfindungsgemäßen Verbindungen mehrere Bindungen mit DNA-Strängen ein. Durch die Inter-Strang-
Crosslinkerkomplexe und die Intra-Strang-Crosslinker-
35 komplexe zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen spezi-

fische zytostatische vorteilhafte Effekte in der Antitumortherapie. Die DNA-Addukte der erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine höhere Ladung des Platinzentralatoms und weisen weiterhin zwei weitere zusätzliche Liganden, die an dieses Zentrum gebunden sind, auf. Durch die Oktaederform der erfindungsgemäßen Platin(IV)-Komplexe ist eine sehr spezifische, relativ langsame DNA-Bindung möglich, die eine effektivere Wirkung zeigen kann als beispielsweise die Bindung von cis-Platin mit der DNA. Vorteilhaft ist es weiterhin, dass cis-Oxoplatin in vergleichbaren Konzentrationen Proteasen wie beispielsweise Trypsin oder α -Chemotrypsin im Gegensatz zu cis-Platin nicht inhibiert. Die Wirksamkeit und Effektivität der erfindungsgemäßen cis-Oxoplatin (IV)-umfassenden pharmazeutischen Mittel ist weitestgehend unabhängig von der Form der Applikation dieser Mittel. Die Mittel können peroral, oral, rektal, subkutan, intramuskulär, intravenös und intraperitoneal verabreicht werden. Zusätzliche Vorteile der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten cis-Platin-Verbindungen sind weiterhin, dass der therapeutische Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen länger anhält, weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in verschiedenen Stadien des Tumorwachstums hoch effektiv und cis-Oxoplatin-Verbindungen zeigen in der Therapie einen länger anhaltenden positiven Effekt als vergleichbare cis-Platin-Verbindungen. Diese Eigenschaften in der Löslichkeit, der Pharmakogenetik, in der Bioverfügbarkeit sowie in dem Abbau und der Adsorption innerhalb des Körpers gestatten mit den erfindungsgemäßen Mitteln eine effektivere Behandlung von Tumorerkrankungen als mit bekannten Platin-umfassenden pharmazeutischen Mitteln.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel, welches durch Kombination der Bestandteile des Kits hergestellt wird, ein

chemotherapeutisches Mittel, welches in der Tumorprophylaxe und/oder -therapie angewendet wird. Tumorprophylaxe im Sinne der Erfindung heißt entweder die Verhinderung der Ausbildung eines Tumors bzw. die Inhibierung des Wachstums bzw. das Stoppen des Wachstums von einzelnen tumorartigen Geweben sowie die Verhinderung bzw. Verminderung der Metastasierung von Tumoren, die Verhinderung oder die Reduzierung der Invasion von einzelnen Tumorzellen in umgebendes Gewebe sowie die Unterdrückung bzw. Inhibierung der Angiogenese in Verbindung mit der Tumorentwicklung. Das chemotherapeutische Mittel kann daher zur Verhinderung von Tumoren eingesetzt werden, beispielsweise wenn schon kleinere Tumoren vorhanden sind; aber auch zur Prophylaxe, um die Tumorentwicklung frühzeitig zu unterbinden.

Werden die erfindungsgemäßen Mittel zur Prophylaxe eingesetzt, können sie als Impfstoff verwendet werden. Dem Fachmann sind verschiedene Möglichkeiten der Formulierung und Generierung – beispielsweise bei der Auswahl von Trägern oder Lösungsmitteln – von Impfstoffen bekannt.

Bevorzugt werden die chemotherapeutischen Mittel als Kapsel, Tablette, Creme, Salbe, Zäpfchen und/oder Infusionslösung eingesetzt. Die erfindungsgemäßen chemotherapeutischen Mittel können sowohl Krebszellen als auch andere Krankheitserreger, wie zum Beispiel Parasiten, Viren, Bakterien und andere, in ihrer Ausbreitung und ihrem Wachstum hemmen. Beispielsweise ist es möglich, dass durch Hepatitisviren verursachte Lebertumoren durch die erfindungsgemäßen chemotherapeutischen Mittel behandelt werden, indem beispielsweise das oral gegebene Mittel sowohl auf die Hepatitisviren als auch auf die durch sie induzierten Krebszellen wirkt.

Eine Kapsel oder eine Tablette im Sinne der Erfindung sind Applikations- bzw. Darreichungsformen, die insbesondere eine orale Aufnahme durch den Patienten ermöglichen. Die Tabletten und Kapseln im Sinne der Erfindung schließen 5 andere oral aufnehmbare pharmazeutische Mittel mit ein, wie beispielsweise Dragees, Pillen und Zäpfchen, aber auch Tropfen, Sirupe oder Säfte.

Zäpfchen im Sinne der Erfindung sind alle die Darreichungs-10 formen, die beispielsweise rektal oder vaginal durch den Organismus aufgenommen werden können.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver und Zäpfchen sind im Wesentlichen feste Arzneiformen. Diese festen Arzneiformen können ineinander übergehen. So ist es beispielsweise möglich, dass die Tablette bereits mit der oralen Aufnahme auf der Zunge in ein Pulver zerfällt oder eine in ihr befindliche Lösung, wie beispielsweise einen Sirup, freigibt. Neben dem eigentlichen Wirkstoff umfassen die er-15 findungsgemäßen Tabletten auch Hilfsstoffe bzw. Bindemittel. Bei den Hilfsstoffen kann es sich beispielsweise um Stärke, Mannit, Milchzucker, Zucker, Alkohole oder Kalziumsulfat handeln. Bei den Bindemitteln kann es sich bei-20 spielsweise um Cellulose oder Mannitol handeln.

25 Die Tabletten im Sinne der Erfindung können beispielsweise Filmtabletten sein. Filmtabletten sind mit Lack überzogene Tabletten. Bei Filmtabletten und Dragees werden Überzüge schichtweise in Form von Lösungen aufgetragen und danach angetrocknet. Filmtabletten werden insbesondere dann ange-30 wendet, wenn der erfindungsgemäße Wirkstoff, nämlich das cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV), erst im Dünndarm in hoher Konzentration zur Wirkung kommen soll. Weiterhin ist es möglich, dass die Tabletten Manteltablet-35 ten sind. Bei Manteltabletten werden auf den Kern in

trockener Form eine oder mehrere Überzüge mit Druck aufgepresst. Hierdurch wird ermöglicht, dass in den Manteltabletten eine Kombination von miteinander unverträglichen Wirkstoffen in einer Zubereitung - in Kern und Mantel - untergebracht werden kann. Dieses Prinzip gilt selbstverständlich auch für Schichttabletten, die cis-Oxoplatin umfassen. Hierbei handelt es sich um erfindungsgemäße Tabletten, die Schichten mit unterschiedlichem Freigabe- und Lösungsverhalten umfassen, die aufeinander gepresst werden.

Weiterhin können die Manteltabletten in Form von Depottabletten und/oder Depotdragees verabreicht werden. Mit dieser Applikationsform können insbesondere erforderliche Arzneistoffkonzentrationen im Organismus über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden. Dem Fachmann ist die Herstellung von Filmtabletten und Manteltabletten bekannt. Weitere oral aufnehmbare Applikationsformen im Sinne der Erfindung sind Kapseln, Pellets, Pulver und Puder.

Bei den Kapseln kann es sich beispielsweise um Hartgelatinekapseln handeln, die Einzeldosen der cis-Oxoplatin-Verbindungen in einer Hülle aus Gelatine enthalten. Es ist jedoch auch möglich, Weichgelatinekapseln zu verwenden, die die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in flüssiger Form, beispielsweise in Form einer Lösung oder Suspension aufnehmen. Sie können neben der oralen auch für die rektale und vaginale Applikation verwendet werden. Bevorzugt ist weiterhin die Verwendung von Hartgelatinesteckkapseln, bei denen zirka 300 Pellets als Wirkstoffgranulatkügelchen eingefüllt sind. Vorteilhafterweise können auf diesem Wege schwer resorbierbare oder säurelabile Substanzen oder Mischungen als Prodrug verabreicht werden. Die kleinen Pellets werden vorteilhafterweise nach Auflösung der sie umgebenden Hartgelatinekapseln im Magen gleichmäßig in den Darm transportiert. Damit sind eine konstante Resorption und eine konstante Konzentration an cis-Diammoniumdichlorotransdi-

hydroxoplatin (IV) garantiert. Die Wirkstofffreisetzung und damit der Ort und der Zeitverlauf der Resorption können durch geeignete Herstellungsverfahren der oralen Mittel gesteuert werden, die dem Fachmann bekannt sind. Die oral zu verwendenden chemotherapeutischen Mittel können mit unterschiedlichen Filmen, wie zum Beispiel aus Wachs, überzogen werden, sofern gewünscht wird, dass sich die cis-Oxoplatin-Verbindungen erst im Darm freisetzen. Dies kann beispielsweise vorteilhaft bei verschiedenen Formen des Darmkrebses sein.

Neben den festen Arzneiformen, wie insbesondere Kapseln und Tabletten sowie Zäpfchen, können auch nicht feste Arzneiformen bevorzugt sein. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Salben, Cremes und Pasten, die zum Beispiel äußerlich auf die Haut aufgetragen werden können. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn bestimmte Wirkstoffe nicht explizit in die Blutbahn gelangen sollen; das heißt, wenn es nicht gewünscht ist, dass diese systemisch absorbiert werden. Dies kann beispielsweise bei verschiedenen Formen des Hautkrebses vorteilhaft sein. Selbstverständlich ist es aber auch möglich, dass die Salben so zubereitet werden, dass die Wirkstoffe auch das unter der Haut liegende Gewebe erreichen und teilweise in das Blutgefäßsystem gelangen; hierbei handelt es sich um die dem Fachmann bekannten Resorptionssalben. Um an einen Wirkort unterhalb der oberen Hautschichten zu gelangen, wie es beispielsweise bei der Behandlung von bestimmten Melanomen erforderlich sein kann, ist es vorteilhaft, wenn der Wirkstoff cis-Oxoplatin die Zubereitungsform verlassen kann und durch die Haut hindurchtritt. Er muss diese insbesondere dann durchdringen können, wenn neben der topischen Wirkung auch eine systemische beabsichtigt ist. Hierfür können beispielsweise Suppositorien und transdermale therapeutische Systeme, wie zum Beispiel Nitratpflaster, eingesetzt werden. Dem Fach-

mann ist bekannt, wie er derartige Systeme und Darreichungsformen bereitstellen kann. So ist zum Beispiel die Tendenz zum Verlassen des Wirkstoffes aus einem Träger umso größer, je stärker sich die Lipophilie von dem Träger und 5 dem Wirkstoff unterscheidet.

Die erfindungsgemäßen Salben bestehen zum Beispiel aus einer lipophilen Grundlage wie zum Beispiel Paraffinöl, Vaseline und Wollfett und können zirka 10 % Pulver wie 10 Zinkoxid, Titanoxid, Stärke oder ein anderes Pulvergemisch enthalten. Bei hydrophoben Salben im Sinne der Erfindung ist die äußere Phase lipophil, das heißt, diese Salben stellen eine Emulsion von Wasser in Fett dar.

15 Pasten im Sinne der Erfindung sind insbesondere Fettsalben mit einem Anteil von mindestens 10 % pulverförmigen Be- standteilen.

Cremes im Sinne der Erfindung sind Zubereitungen, die aus 20 einer lipophilen und einer hydrophilen Phase bestehen. Bei hydrophilen Cremes ist die äußere Phase die wässrige, sie entsteht beispielsweise mit Hilfe von Emulgatoren als Emul- sion eines Fettes in Wasser.

25 Gele umfassen neben dem Wirkstoff auch Gelbildner, wie zum Beispiel Gelatine, Methylcellulose und/oder Polyethylen- glykol.

Bei den Zäpfchen oder Suppositorien sind torpedoartig ge- 30 formte Darreichungsformen bevorzugt, bei denen in eine Grundmasse, meist Neutralfette, der Wirkstoff cis-Oxoplatin gleichmäßig verteilt ist. Sie sind beispielsweise zum Ein- führen in den Enddarm oder in die Vagina bestimmt, um dort durch Schmelzen oder Auflösen die Wirkstoffe freizusetzen.

35 Die Zäpfchen werden bevorzugt verwendet, um eine lokale

Wirkung auszuüben oder um Substanzen rektal oder vaginal zu resorbieren, wie beispielsweise bei einem Tumor in der Region der Vagina oder einem Dickdarmkrebs. Dies ist insbesondere dann bevorzugt, wenn der Patient aufgrund der Nebenwirkungen von anderen Antitumormitteln zu ständigem Erbrechen neigt oder wenn eine Leberpassage unmittelbar nach der Resorption vermieden werden soll oder auch um einen schnellen Abbau zu verhindern. Mit Vorteil wird der größte Teil der rektal resorbierten cis-Oxoplatin-Verbindungen unter Umgehung der Leberpassage direkt dem großen Blutkreislauf zugeführt. Neben den Scheidenzäpfchen können auch Vaginalkugeln (Ovula) bevorzugt sein.

Bei den flüssigen Darreichungsformen kann es sich im Sinne der Erfindung bevorzugt um Infusionslösungen, aber auch um Sirupe oder Säfte handeln. Beispielsweise können derartige Lösungen zum Gurgeln oder Spülen angeboten werden, sofern ein Zungentumor oder ein Tumor der oberen Halsregion behandelt werden soll. Insbesondere die erfindungsgemäßen Sirupe können süß schmeckende Zucker- und Zuckeraustauschstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Injektions- und Infusionslösungen sind im Wesentlichen frei von Infektionserregern oder von Schwebstoffen. Die Injektions- oder Infusionslösungen werden nach der Herstellung luftdicht abgeschlossen und in Behältnissen aus Glas oder Kunststoff aufbewahrt, die farblos sein können oder wegen eventueller Lichtempfindlichkeit bevorzugt braun eingefärbt sind. Ölige Formulierungen werden insbesondere dann eingesetzt, wenn subkutane oder intramuskuläre Depots im Organismus erzeugt werden sollen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfassen die erfindungsgemäßen Kapseln neben den cis-Oxoplatin-Verbindungen Siliciumdioxid und Mannitol bzw. Silicium-

dioxid und Magnesiumstearat oder ein Gemisch aus lyophilierten eingekapselten oder gebundenen cis-Oxoplatin an bzw. im Vehikel wie beispielsweise Siosomen, Liposomen und/oder Nanosomen. Durch die Auswahl der genannten pharmazeutischen Hilfsstoffe und Träger ist es vorteilhafterweise möglich zu wählen, ob der Wirkstoff cis-Oxoplatin schnell oder langsam nach Aufnahme in den Organismus freigesetzt werden soll.

- 10 Die erfindungsgemäßen Kapseln, insbesondere solche, die den Wirkstoff schnell freigeben, umfassen cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Mannitol oder Magnesiumstearat bevorzugt im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10, besonders bevorzugt von 0,5 bis 5 : 0,5 bis 5 : 0,5 bis 5
15 und ganz besonders bevorzugt von 0,7 bis 2 : 0,7 bis 2 : 0,7 bis 2, insbesondere im Verhältnis 1 : 1 : 1. So kann beispielsweise die Kapsel im Sinne der Erfindung, 50 mg Siliciumdioxid und 50 mg Mannitol 50 mg Oxoplatin oder 50 mg Magnesiumstearat umfassen. Je nach Herstellungsverfahren eignen sich derartige Kapseln auch zur langsamen Freisetzung der Wirkstoffe. Dem Fachmann ist die Wahl derartiger Herstellungsverfahren bekannt. Selbstverständlich ist es auch möglich, dass die Kapseln Lipidvehikel wie Siosomen, Liposomen, Nanokapseln oder Nanosomen umfassen.
20 Durch die Auswahl der entsprechenden Siosomen, Liposomen und Nanosomen kann eingestellt werden, ob das cis-Oxoplatin schnell oder langsam freigesetzt werden soll. Dem Fachmann ist bekannt, dass er die Freisetzung wie auch die Resorption oder Aufnahme bzw. die Verteilung, den Abbau und die Ausscheidung der entsprechenden Wirksubstanzen, meist den gesamten Komplex der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik der erfindungsgemäßen chemotherapeutischen Mittel beeinflussen kann.
25
30

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Tablette neben cis-Oxoplatin Lactose, Maisstärke, Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Calciumhydrogenphosphat 2H₂O, Cellulosepulver und Magnesiumstearat oder 5 Siliciumdioxid und Magnesiumstearat.

In einer besonderen Ausführungsform beträgt das Verhältnis von cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz : Calciumhydrogenphosphat 2H₂O : 10 Cellulosepulver : Magnesiumstearat 10 bis 500 : 20 bis 150 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7; besonders bevorzugt 20 bis 200 : 40 bis 100 : 2 bis 8 : 2 bis 8 : 2 bis 8 : 2 bis 8 : 0,5 bis 5 und ganz besonders bevorzugt 50 bis 150 : 60 bis 90 : 3 bis 7 : 3 bis 7 : 3 15 bis 7 : 3 bis 7 : 0,7 bis 1, insbesondere 100 : 79 : 5 : 5 : 5 : 5 : 1.

Eine vorteilhafte Tablette enthält demgemäß zum Beispiel 50 mg cis-Oxoplatin, 39,5 mg Lactose, 2,5 mg Maisstärke, 20 2,5 mg Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, 2,5 mg Calciumhydrogenphosphat 2H₂O, 2,5 mg Cellulosepulver und 0,5 mg Magnesiumstearat. Bevorzugt eignen sich derartige Tabletten zur schnellen Freisetzung des Wirkstoffes. In einer weiteren vorteilhaften Tablette im Sinne der Erfindung werden beispielsweise statt 39,5 mg Lactose 39 mg Lactose eingesetzt und statt 2,5 mg Maisstärke 2 mg Maisstärke pro Tablette.

Es kann jedoch auch bevorzugt sein, Tabletten einzusetzen, 30 die den Wirkstoff sehr langsam freisetzen. Derartige Tabletten umfassen cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Magnesiumstearat bevorzugt im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10, besonders bevorzugt 0,5 bis 5 : 0,5 bis 5 : 0,5 bis 5 und ganz besonders bevorzugt 0,7 bis 2 : 35 0,7 bis 2 : 0,7 bis 2, insbesondere 1 : 1 : 1. Demgemäß

kann eine Tablette, welche ihre Wirkstoffe langsam freigibt, 50 mg cis-Oxoplatin, 50 mg Siliciumdioxid und 50 mg Magnesiumstearat umfassen.

5 Bevorzugt ist es weiterhin, eine Creme zu verwenden, die neben cis-Oxoplatin Benzylalkohol, Cestylstearylalkohol, Macrogolstearat 1000, Isopropylpalmitat, Glycerol, Sorbitol-Lösung, bevorzugt 70 %, ganz besonders bevorzugt nicht kristallisierend, und gereinigtes Wasser umfasst.

10 In einer bevorzugten Ausführungsvariante bei der Ausgestaltung einer erfindungsgemäßen Creme beträgt das Verhältnis von cis-Oxoplatin : Benzylalkohol : Cestylstearylalkohol : Macrogolstearat 1000 : Isopropylpalmitat : Glycerol :
15 Sorbitol-Lösung 70 % : Wasser bevorzugt 0,2 bis 8 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 : 0,1 bis 7 : 0,2 bis 8 : 0,2 bis 8 : 20 bis 60, besonders bevorzugt 0,4 bis 4 : 0,2 bis 3 : 2 bis 9 : 0,2 bis 3 : 0,2 bis 3 : 0,4 bis 4 : 0,4 bis 4 : 25 bis 45 und ganz besonders bevorzugt von 0,7 bis 3 : 0,5
20 bis 1,5 : 4 bis 6 : 0,5 bis 1,5 : 0,5 bis 1,5 : 0,7 bis 3 : 0,7 bis 3 : 30 bis 40, insbesondere 2,5 : 1 : 5 : 1,25 : 1 : 2 : 2,5 : 2,5 : 35,25. Demgemäß ist eine bevorzugte erfindungsgemäße Creme beispielsweise zusammengesetzt aus 50 mg cis-Oxoplatin, 20 mg Benzylalkohol, 100 mg Cestyl-
25 stearylalkohol, 25 mg Macrogolstearat 1000, 20 mg Isopropylpalmitat, 40 mg Glycerol, 50 mg Sorbitol und 205 mg gereinigtem Wasser.

30 Im Falle einer Verwendung des chemotherapeutischen Mittels als Salbe ist es bevorzugt, eine Salbe einzusetzen, die neben cis-Oxoplatin weiße Vaseline, Cestylstearylalkohol, Macrogolstearat 1000 und Propylenglykol umfasst.

35 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Salbe die einzelnen Bestandteile im Verhältnis von cis-

Oxoplatin : Propylenglykol : Macrogolstearat 1000 : Cestylstearylalkohol : weiße Vaseline im Verhältnis von 2 bis 20 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 25 bis 400, besonders bevorzugt im Verhältnis von 5 bis 12 : 10 bis 30 : 0,2 bis 3 : 2 bis 9 : 50 bis 250 und ganz besonders bevorzugt im Verhältnis von 6 bis 10 : 15 bis 25 : 0,5 bis 1,5 : 3 bis 6 : 100 bis 200 und insbesondere im Verhältnis von 9,1 : 22 : 1 : 4 : 155. Demgemäß kann die erfundungsgemäße Salbe beispielsweise 50 mg cis-Oxoplatin, 120 mg Propylenglykol, 5,5 mg Macrogolstearat 1000, 22 mg Cestylstearylalkohol und 851,5 mg weiße Vaseline umfassen.

Bei einer Verwendung als Gel, insbesondere als Formgel, zur topischen Anwendung ist es bevorzugt, dass das Gel Hydroxyethylcellulose, Chloroaerosol, Natriumhydroxid, Natriumhydrogenphosphatdihydrat und gereinigtes Wasser umfasst.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst das Formgel cis-Oxoplatin : Hydroxyethylcellulose : Chloroaerosol : Natriumhydroxid : Natriumhydrogenphosphatdihydrat : gereinigtem Wasser im Verhältnis von 2 bis 20 : 100 bis 600 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 20 bis 60 : 3000 bis 50000, besonders bevorzugt im Verhältnis von 4 bis 18 : 200 bis 500 : 10 bis 30 : 0,2 bis 3 : 25 bis 45 : 5000 bis 35000 und ganz besonders bevorzugt im Verhältnis von 6 bis 12 : 300 bis 400 : 15 bis 25 : 0,5 bis 1,5 : 30 bis 40 : 10000 bis 30000 und insbesondere im Verhältnis von 10 : 360 : 20 : 1 : 34 : 19569. So kann beispielsweise ein Formgel 0,05 g cis-Oxoplatin, 1,8 g Hydroxyethylcellulose, 0,1 g Chloroaerosol, 0,005 g Natriumhydroxid, 0,17 g Natriumhydrogenphosphatdihydrat und 97,875 g gereinigtes Wasser umfassen, so dass 100 g des bevorzugten erfundungsgemäßen Gels bereitgestellt werden können.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist es bevorzugt, eine Zäpfchenform, insbesondere zur analen oder vaginalen Applikation, zu verwenden, die hochdisperses Siliciumdioxid und Hartfett umfasst oder aber Lactose, 5 Maisstärke, Adipinsäure, Natriumhydrogencarbonat, Stearin-säure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid und Polysorbat 80.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfassen 10 die Analzäpfchen cis-Oxoplatin und hochdisperses Silicium-dioxid und Hartfett im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 30 bis 300, besonders bevorzugt im Verhältnis von 0,2 bis 4 : 0,2 bis 4 : 40 bis 200 und ganz besonders bevorzugt im Verhältnis von 0,5 bis 2 : 0,5 bis 2 : 60 bis 150 und 15 insbesondere im Verhältnis von 1 : 1 : 92,5; das heißt, eine solche Applikationsform kann beispielsweise 0,02 g cis-Oxoplatin, 0,02 g hochdisperses Siliciumdioxid und 1,85 g Hartfett umfassen. Ein weiteres bevorzugtes Zäpfchen 20 umfasst cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogencarbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : hochdisperse Siliciumdioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100 : 700 bis 4000 : 200 bis 600 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 10, besonders bevorzugt im Verhältnis von 20 bis 80 25 : 1000 bis 3000 : 250 bis 450 : 20 bis 400 : 20 bis 400 : 2 bis 40 : 2 bis 40 : 2 bis 10 : 0,2 bis 4 und ganz besonders bevorzugt 30 bis 60 : 1500 bis 2500 : 300 bis 400 : 50 bis 200 : 50 bis 200 : 5 bis 20 : 5 bis 20 : 4 bis 8 : 0,5 bis 2 und insbesondere im Verhältnis von 40 : 2111 : 340 : 127 30 : 100 : 10 : 9 : 6 : 1. Demgemäß kann ein bevorzugtes Anal-zäpfchen 20 mg cis-Oxoplatin, 1055, 40 mg Lactose, 170 mg Maisstärke, 63,60 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogen-carbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperses Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80 um-fassen. 35

Neben der Anwendung zur analen Applikation kann selbstverständlich auch die vaginale Applikationsform bevorzugt sein, die besonders bevorzugt umfasst Lactose 1H₂O, Mais-
5 stärke, Adipinsäure, Natriumhydrogencarbonat, Stearinsäure, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid und Poly-
sorbit 80.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst
10 das Vaginalzäpfchen cis-Oxoplatin : Lactose 1H₂O : Mais-
stärke : Adipinsäure : Natriumhydrogencarbonat : Stearin-
säure : Magnesiumstearat : hochdispersem Siliciumdioxid :
Polysorbit 80 im Verhältnis von 10 bis 100 : 1000 bis 5000
: 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000 : 1 bis 100 : 1
15 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7, besonders bevorzugt im Ver-
hältnis von 20 bis 90 : 1500 bis 3500 : 400 bis 800 : 20
bis 400 : 20 bis 400 : 2 bis 40 : 2 bis 40 : 2 bis 10 : 0,2
bis 3 und ganz besonders bevorzugt im Verhältnis von 30 bis
60 : 2000 bis 3000 : 500 bis 600 : 50 bis 200 : 50 bis 200
20 : 5 bis 20 : 5 bis 20 : 4 bis 8 : 0,5 bis 1,5 und ins-
besondere im Verhältnis von 40 : 2700 : 567 : 130 : 100 :
10 : 9 : 6 : 1. Beispielsweise kann ein solches Scheiden-
zäpfchen daher in einer bevorzugten Ausführungsform 20 mg
cis-Oxoplatin, 1350 mg Lactose 1H₂O, 170 mg Maisstärke,
25 65 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg
Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperses
Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbit 80 umfassen.

Ein weiteres bevorzugtes Vaginalzäpfchen umfasst die glei-
30 chen Inhaltsstoffe bevorzugt im Verhältnis von 10 bis 1000
: 1500 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000
: 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7, besonders
bevorzugt im Verhältnis von 20 bis 400 : 2000 bis 4000 :
400 bis 800 : 20 bis 400 : 20 bis 400 : 2 bis 40 : 2 bis 40
35 : 2 bis 10 : 0,2 bis 3 und ganz besonders bevorzugt im

Verhältnis von 50 bis 200 : 2500 bis 3500 : 500 bis 600 : 50 bis 200 : 50 bis 200 : 5 bis 20 : 4 bis 8 : 0,5 bis 1,5 und insbesondere im Verhältnis von 100 : 2900 : 567 : 130 : 100 : 10 : 9 : 6 : 1. Demgemäß kann ein solches Zäpfchen in einer bevorzugten Ausführungsform 50 mg cis-Oxoplatin, 1450 mg Lactose 1H₂O, 170 mg Maisstärke, 65 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperzes Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80 umfassen.

Selbstverständlich kann es auch bevorzugt sein, das erfindungsgemäße chemotherapeutische Mittel in Form von Injektions- und Infusionslösungen einzusetzen. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Injektionslösung neben cis-Oxoplatin Benzylalkohol, Polysorbat 80, Sorbitollösung, bevorzugt 70 %, besonders bevorzugt nicht kristallisierend, und Wasser oder Mannitol und Wasser.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Injektionslösung cis-Oxoplatin im Verhältnis zu Benzylalkohol : Polysorbat 80 : Sorbitollösung 70 % : Wasser im Verhältnis von 0,2 bis 8 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 : 100 bis 800 : 100 bis 400, besonders bevorzugt im Verhältnis von 0,4 bis 4 : 2 bis 9 : 0,2 bis 3 : 200 bis 600 : 150 bis 350 und ganz besonders bevorzugt im Verhältnis von 0,7 bis 3 : 3 bis 6 : 0,5 bis 1,5 : 250 bis 400 : 200 bis 300 und insbesondere im Verhältnis zu 2,5 : 4,5 : 1 : 325 : 250. Demgemäß kann beispielsweise eine Präparation einer 5 mg/ml Injektionslösung 5 mg cis-Oxoplatin, 9 mg Benzylalkohol, 2 mg Polysorbat 80, 650 mg Sorbitollösung 70 % und 500 mg Wasser enthalten.

Eine weitere bevorzugte Injektionslösung umfasst cis-Oxoplatin : Mannitol : Wasser im Verhältnis von 0,1 bis 7 : 5

bis 40 : 1 bis 10 und besonders bevorzugt im Verhältnis von 0,2 bis 3 : 10 bis 30 : 2 bis 9 und ganz besonders bevorzugt im Verhältnis von 0,5 bis 1,5 : 15 bis 25 : 3 bis 6 und insbesondere im Verhältnis von 1 : 20 : 4. Demgemäß
5 kann eine Präparation einer 5 mg/ml Injektionslösung 5 mg cis-Oxoplatin, 100 mg Mannitol und 200 ml Wasser für die Injektion umfassen.

Die Erfindung betrifft auch die Herstellung der Kapseln,
10 Tabletten, Zäpfchen, Salben, Cremes und/oder Infusionslösungen. Je nach der Wirkstofffreisetzung, beispielsweise spontan oder zeitversetzt bzw. im Magen oder im Dünndarm, können beispielsweise die oralen festen Applikationsformen bestimmte Wachsschichten - wie oben bereits ausgeführt -
15 umfassen. Dem Fachmann ist bekannt, wie er über die Wahl bestimmter Parameter und die Auswahl bestimmter Hilfsstoffe feste orale bzw. feste Zäpfchenform bzw. Salben, Cremes und Puder bzw. flüssige Infusionslösungen bereitstellen kann.
Die Herstellung der einzelnen Applikationsformen kann auch
20 von der Art des zu behandelnden Tumors abhängen. Orale Applikationsformen, wie beispielsweise Tabletten und Kapseln, zur Behandlung von Dünndarm- oder Dickdarmkrebs werden bei der Herstellung zum Beispiel mit einer magensaftresistenten Schicht überzogen. Dem Fachmann sind weitere Applikations-
25 formen bekannt, zum Beispiel Gel, Puder, Pulver, Tablette, Retard-Tablette, Premix, Emulsion, Aufgussformulierung, Tropfen, Konzentrat, Granulat, Sirup, Pellet, Boli, Kapsel, Aerosol, Spray und/oder Inhalat. Diese Zubereitungen können oral, subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal,
30 vaginal, rektal, nasal und/oder topisch eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung eines Chemotherapeutikums, d.h. eines pharmazeutischen Mittel, wobei cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin
35 (IV) (cis-Oxoplatin), insbesondere dessen Salze mit einem

Grundstoff eines pharmazeutischen Mittels ausgewählt aus der Gruppe umfassend eine Tablette, eine Kapsel, ein Dragee, ein Zäpfchen, eine Salbe, eine Creme, eine Infusions- und/oder eine Injektionslösung miteinander in Kontakt gebracht werden, wobei die Grundstoffe so ausgewählt sind, dass nach dem in Kontakt bringen des cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) mit dem Grundstoff

5 - die Kapsel Oxoplatin : Siliciumdioxid : Mannitol oder Magnesiumstearat im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 umfasst,

10 - die Tablette cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz : Calciumhydrogenphosphat $2\text{H}_2\text{O}$: Cellulosepulver : Magnesiumstearat im Verhältnis von 10 bis 500 : 20 bis 150 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 umfasst, .

15 oder die Tablette alternativ cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Magnesiumstearat im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 umfasst,

20 - die Creme cis-Oxoplatin : Benzylalkohol : Cestylstearylalkohol : Macrogolstearat 1000 : Isopropylpalmitat : Glycerol : Sorbitol-Lösung 70 % : Wasser im Verhältnis von 0,2 bis 8 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 : 0,1 bis 7 : 0,2 bis 8 : 0,2 bis 8 : 20 bis 60 umfasst,

25 - die Salbe cis-Oxoplatin : Propylenglykol : Macrogolstearat 1000 : Cestylstearylalkohol : Vaseline im Verhältnis von 2 bis 20 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 25 bis 400 umfasst,

30 - das Gel cis-Oxoplatin : Hydroxyethylcellulose : Chloroaerosol : Natriumhydroxid : Natriumhydrogenphosphatdihydrat : Wasser im Verhältnis von 2 bis 20 : 100 bis 600 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 20 bis 60 : 3000 bis 50000 umfasst,

- das Zäpfchen cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Hartfett im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 30 bis 300 umfasst,
- oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogencarbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : hochdispersem Siliciumdioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100 : 700 bis 4000 : 200 bis 600 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 10 umfasst,
- oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose $1H_2O$: Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogen-carbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : Silicium-dioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100 : 1000 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7 umfasst,
- oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose $1H_2O$: Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogen-carbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : Silicium-dioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 1000 : 1500 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis 1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7 umfasst,
- die Injektions- oder Infusionslösung cis-Oxoplatin : Benzylalkohol : Polysorbat 80 : Sorbitollösung 70 % : Wasser im Verhältnis von 0,2 bis 8 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 : 100 bis 800 : 100 bis 400 umfasst,
- oder die Injektions- oder Infusionslösung alternativ cis-Oxoplatin : Mannitol : Wasser im Verhältnis von 0,1 bis 7 : 5 bis 40 : 1 bis 10 umfasst.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel zur Behandlung von Tumoren, weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel,

insbesondere des Kits, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren. Die Bestandteile des Kits liegen zunächst räumlich getrennt in dem Kit vor. Zur Bereitstellung eines Chemothrapeutikums werden der oder 5 die Grundstoffe als ein Bestandteil des Kits mit dem in dem Kit sicher aufbewahrten Oxoplatin als einem anderen Kitbestandteil mit einander in Kontakt gebracht, wodurch das Chemothrapeutikums hergestellt wird. Die Herstellung sollte direkt vor der Anwendung erfolgen, d.h. Minuten oder 10 Stunden vor der Applikation in einem Patienten. Selbstverständlich ist es möglich, das Kombinieren der Inhalte des Kits zeitlich deutlich vor der Anwendung vorzunehmen; z.B. einige Stunden oder einen oder mehrere Tage vorher.

15 Die Behandlung der Tumoren im Sinne der Erfindung umfasst sowohl die prophylaktische als auch die therapeutische Behandlung des Tumors. Hierbei kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel als Vakzin nach der Etablierung 20 eines Tumors oder als vorbeugende Impfung eingesetzt werden. Die Impfung erfolgt vorteilhafterweise so, dass es nach der Applikation in einem Organismus zur Entwicklung eines Schutzes gegen die Ausbreitung oder die weitere Bildung von Tumoren kommt. Selbstverständlich ist es auch 25 möglich, dass die Impfung unmittelbar vor oder zeitnah nach der Manifestation eines Tumors erfolgt oder in Form einer Therapie mehrfach appliziert wird. Dem Fachmann ist bekannt, dass die Behandlung eines Tumors zu nahezu jedem Zeitpunkt auch nach der Bildung von Metastasen von Vorteil 30 sein kann, so dass eine Impfung im Sinne der Erfindung auch eine Applikation des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels Wochen, Monate, Jahre bzw. Jahrzehnte nach der Bildung eines Tumors sein kann. Bei dem Einsatz der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel als Therapeutikum geht 35 es insbesondere darum, die pharmazeutischen Mittel in einer

solchen Menge und Applikationsform mit einem Organismus so in Kontakt zu bringen, dass ein Tumor in seinem Wachstum gehemmt wird bzw. dass die Ausbreitung des Tumors im Organismus in Form von Metastasen verhindert wird, dass die Tu-
5 morangiogenese inhibiert wird und dass die Tumorinvasion, das heißt das Eindringen von einzelnen Zellen in das Kör-
pergewebe, verhindert oder gehemmt wird. Das In-Kontakt-
Bringen erfolgt zum Beispiel oral, über Injektion, topisch,
vaginal, rektal und/oder nasal.

10

Die an einem Gesunden im Falle der Prophylaxe bzw. an einem Patienten im Falle der Therapie zu verwendende Menge an erfindungsgemäßen Verbindungen wird formuliert und die Dosis gemäß üblicher medizinischer Praxis festgesetzt, wobei
15 die zu behandelnde Störung, der Zustand des einzelnen Pa-
tienten, die Verabreichungsstelle, das Verabreichungsver-
fahren und andere, den behandelnden Ärzten bekannte Fak-
toren berücksichtigt werden. In ähnlicher Weise hängt die
Dosis der verabreichten erfindungsgemäßen Verbindungen von
20 den Eigenschaften des Tumors ab, von der in vivo Halbwerts-
zeit erfindungsgemäßen Verbindungen im Plasma wie auch von
der Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen in der
Formulierung, dem Verabreichungsweg, der Stelle und der
Rate der Dosierung, der klinischen Toleranz des jeweiligen
25 Individuums (Mensch und Tier), der pathologischen Affektion
des Patienten und dergleichen, wie es Ärzten bzw. anderen
Fachleuten bekannt ist. Im Allgemeinen werden Dosierungen
von etwa 0,1 bis 1000 mg pro Individuum und Verabreichung
bevorzugt; besonders bevorzugt ist eine Dosierung von 10
30 bis 500 mg, ganz besonders bevorzugt von 200 bis 400 mg,
insbesondere von 300 mg. Es können während einer Abfolge
aufeinander folgender Verabreichungen auch unterschiedliche
Dosierungen eingesetzt werden.

Es ist bevorzugt, die erfindungsgemäßen Verbindungen oder den Kit, mit dem diese bereitgestellt werden können, in einer Kombinationstherapie, insbesondere zur Behandlung von Tumoren bei Organismen - bevorzugt Mensch oder Tier - zu verwenden. Die Behandlung von Tumoren umfasst die Prophylaxe, Prävention, Diagnose, Verminderung, Therapie, Verlaufskontrolle und/oder Nachbehandlung einer Metastasierung, einer Invasion und/oder einer Angiogenese, wobei die Verlaufskontrolle bevorzugt die Überwachung der Wirksamkeit einer Antitumorbehandlung ist. Besonders bevorzugt ist hierbei, dass die Kombinationstherapie eine Chemotherapie, eine Zytostatikabehandlung und/oder eine Strahlentherapie umfasst. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Kombinationstherapie eine adjuvante biologisch-spezifizierte Therapieform. Ganz besonders bevorzugt ist hierbei, dass diese Therapieform eine Immuntherapie ist. Weiterhin ist besonders bevorzugt, dass die Kombinationstherapie eine Gentherapie und/oder eine Therapie mit einer erfindungsgemäßen Verbindung umfasst. Dem Fachmann sind verschiedene Kombinationstherapien, insbesondere zur Behandlung von Tumoren, bekannt. Es kann zum Beispiel vorgesehen sein, dass innerhalb einer Kombinationstherapie eine Zytostatikabehandlung erfolgt oder beispielsweise eine Bestrahlung eines bestimmten Tumorareals, wobei diese Behandlung mit einer Gentherapie kombiniert wird, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen als Antikrebsmittel eingesetzt werden. Demgemäß kann es ganz besonders bevorzugt sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Erhöhung der Sensitivität von Tumorzellen gegenüber Zytostatika und/oder Strahlen verwendet werden. Weiterhin ist es bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Hemmung der Vitalität, der Proliferationsrate von Zellen und/oder zur Induktion von Apoptose und eines Zellzyklus-Arrests verwendet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Krebserkrankung oder der Tumor, die/der behandelt oder verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe von Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Lunge, des Mediastinums, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitalsystems, des gynäkologischen Systems, der Brust, des endokrinen Systems, der Haut, Knochen- und Weichteilsarkomen, Mesotheliomen, Melanomen, Neoplasmen des zentralen Nervensystems, Krebserkrankungen oder Tumorerkrankungen im Kindesalter, Lymphomen, Leukämien, paraneoplastischen Syndromen, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritonealen Karzinomastosen, Immunsuppression-bezogenen Malignitäten und/oder Tumor-Metastasen.

15 Insbesondere kann es sich bei den Tumoren um folgende Krebsarten handeln: Adenokarzinom der Brust, der Prostata und des Dickdarms; alle Formen von Lungenkrebs, der von den Bronchien ausgeht; Knochenmarkkrebs, das Melanom, das Hepatom, das Neuroblastom; das Papillom; das Apudom, das Choristom, das Branchiom; das maligne Karzinoid-Syndrom; die Karzinoid-Herzerkrankung; das Karzinom (zum Beispiel Walker-Karzinom, Basalzellen-Karzinom, basosquamöses Karzinom, Brown-Pearce-Karzinom, duktales Karzinom, Ehrlich-Tumor, in situ-Karzinom, Krebs-2-Karzinom, Merkel-Zellen-Karzinom, Schleimkrebs, nicht-kleinzeliges Bronchialkarzinom, Haferzellen-Karzinom, papilläres Karzinom, szirrhöses Karzinom, bronchiolo-alveoläres Karzinom, Bronchiai-Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Transitionalzell-Karzinom); histiocytische Funktionsstörung; Leukämie (zum Beispiel in Zusammenhang mit B-Zellen-Leukämie, Gemischt-Zellen-Leukämie, Nullzellen-Leukämie, T-Zellen-Leukämie, chronische T-Zellen-Leukämie, HTLV-II-assoziierte Leukämie, akut lymphozytische Leukämie, chronisch-lymphozytische Leukämie, Mastzell-Leukämie und myeloische Leukämie); maligne Histiocytose, Hodgkin-Krankheit, non-

Hodgkin-Lymphom, solitärer Plasmazelltumor; Reticulo-
endotheliose, Chondroblastom; Chondrom, Chondrosarkom;
Fibrom; Fibrosarkom; Riesenzell-Tumore; Histiocytom; Lipom;
Liposarkom; Leukosarkom; Mesotheliom; Myxom; Myxosarkom;
5 Osteom; Osteosarkom; Ewing-Sarkom; Synoviom; Adenofibrom;
Adenolymphom; Karzinosarkom, Chordom, Craniopharyngiom,
Dysgerminom, Hamartom; Mesenchymom; Mesonephrom, Myosarkom,
Ameloblastom, Cementom; Odontom; Teratom; Thymom,
Chorioblastom; Adenokarzinom, Adenom; Cholangiom;
10 Cholesteatom; Cylindrom; Cystadenocarcinom, Cystadenom;
Granulosazelltumor; Gynadroblastom; Hidradenom; Inselzell-
tumor; Leydig-Zelltumor; Papillom; Sertoli-Zell-Tumor,
Thekazelltumor, Leiomyom; Leiomyosarkom; Myoblastom; Myom;
Myosarkom; Rhabdomyom; Rhabdomyosarkom; Ependynom; Ganglio-
15 neurom, Gliom; Medulloblastom, Meningiom; Neurilemmom;
Neuroblastom; Neuroepitheliom, Neurofibrom, Neurom, Para-
gangliom, nicht-chromaffines Paragangliom, Angiokeratom,
angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie; sclerosieren-
des Angiom; Angiomatose; Glomangiom; Hemangioendotheliom;
20 Hemangiom; Hemangiopericytom, Hemangiosarkom; Lymphangiom,
Lymphangiomyom, Lymphangiosarkom; Pinealom; Cystosarkom
phyllodes; Hemangiosarkom; Lymphangiosarkom; Myxosarkom,
Ovarialkarzinom; Sarkom (zum Beispiel Ewing-Sarkom, experi-
mentell, Kaposi-Sarkom und Mastzell-Sarkom); Neoplasmen
25 (zum Beispiel Knochen-Neoplasmen, Brust-Neoplasmen, Neo-
plasmen des Verdauungssystems, colorektale Neoplasmen,
Leber-Neoplasmen, Pankreas-Neoplasmen, Hirnanhang-Neoplas-
men, Hoden-Neoplasmen, Orbita-Neoplasmen, Neoplasmen des
Kopfes und Halses, des Zentralnervensystems, Neoplasmen des
30 Hörorgans, des Beckens, des Atmungstrakts und des Uro-
genitaltrakts); Neurofibromatose und zervikale Platten-
epitheldysplasie.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-
35 erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt oder ver-

hindert wird, ausgewählt aus der Gruppe: Tumoren des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs umfassend Tumoren der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, der Lippen, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx, des Hypopharynx, des 5 Ohres, der Speicheldrüsen und Paragangliome, Tumoren der Lunge umfassend nicht-kleinzelige Bronchialkarzinome, kleinzelige Bronchialkarzinome, Tumoren des Mediastinums, Tumoren des Gastrointestinaltraktes umfassend Tumoren des Ösophagus, des Magens, des Pankreas, der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, des Dünndarms, Kolon- und Rektumkarzinome und Analkarzinome, Urogenitaltumoren umfassend Tumoren der Nieren, der Harnleiter, der Blase, der Prostata, der Harnröhre, des Penis und der Hoden, gynäkologische 10 Tumoren umfassend Tumoren des Zervix, der Vagina, der Vulva, Korpuskarzinom, maligne Trophoblastenerkrankung, Ovarialkarzinom, Tumoren des Eileiters (Tuba Falloppii), Tumoren der Bauchhöhle, Mammakarzinome, Tumoren endokriner Organe umfassend Tumoren der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebennierenrinde, endokrine Pankreastumoren, 15 Karzinoidtumoren und Karzinoidsyndrom, multiple endokrine Neoplasien, Knochen- und Weichteilsarkome, Mesotheliome, Hauttumoren, Melanome umfassend kutane und intraokulare Melanome, Tumoren des zentralen Nervensystems, Tumoren im Kindesalter umfassend Retinoblastom, Wilms Tumor, Neurofibromatose, Neuroblastom, Ewing-Sarkom Tumorfamilie, Rhabdomyosarkom, Lymphome umfassend Non-Hodgkin-Lymphome, 20 kutane T-Zell-Lymphome, primäre Lymphome des zentralen Nervensystems, Morbus Hodgkin, Leukämien umfassend akute Leukämien, chronische myeloische und lymphatische Leukämien, Plasmazell-Neoplasmen, myelodysplastische Syndrome, paraneoplastische Syndrome, Metastasen ohne bekannten Primärtumor (CUP-Syndrom), peritoneale Karzinomatose, Immunsuppression-bezogene Malignität umfassend AIDS-bezogene Malignitäten wie Kaposi-Sarkom, AIDS-assoziierte Lymphome, 25 AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems, 30 AIDS-assoziierte Lymphome des zentralen Nervensystems,

AIDS-assozierter Morbus Hodgkin und AIDS-assozierter ano-genitale Tumoren, Transplantations-bezogene Malignitäten, metastasierte Tumoren umfassend Gehirnmetastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Knochenmetastasen, pleurale 5 und perikardiale Metastasen und maligne Aszites.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist die Krebs-erkrankung oder der Tumor, die/der behandelt oder verhindert wird, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Krebs-erkrankungen oder Tumorerkrankungen der Mammakarzinome, der 10 Gastrointestinaltumore, einschließlich Kolonkarzinome, Magenkarzinome, Pankreaskarzinome, Dickdarmkrebs, Dünndarmkrebs, der Ovarialkarzinome, der Zervikalkarzinome, Lungentumoren, Prostatakrebs, Nierenzellkarzinome und/oder Leber-15 metastasen.

Die Erfindung betrifft demgemäß auch ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren, bei denen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel mit einem Organismus in Kontakt gebracht werden, wobei dieses In-Kontakt-Bringen bevorzugt über Kapseln, Anal- bzw. Vaginalzäpfchen, Tabletten, Salben, Cremes bzw. über Infusionslösungen erfolgen kann. In Bezug auf das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung einer Krankheit sei auf die Ausführung bezüglich der Verwendung des pharmazeutischen Mittels bzw. des pharmazeutischen Mittels selbst verwiesen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel weisen gegenüber den bekannten Verbindungen oder Mitteln insbesondere gegenüber cis-Platin-Verbindungen und Verbindungen die andere pharmazeutische Grundstoffe als die erfindungsgemäß definierten aufweisen, zahlreiche Vorteile auf. Die erfindungsgemäßen cis-Oxoplatin-Verbindungen können in einem größeren Konzentrationsspektrum eingesetzt werden als 35 cis-Platin-Verbindungen. Auch ist die letale Dosis von cis-

Oxoplatin proportional betrachtet viel höher als die von cis-Platin-Verbindungen. Die Wirksamkeit und die Effektivität von cis-Oxoplatin auf bestimmte Tumorarten ist größer als die von cis-Platin.

5

So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bestimmte Prostatakrebsformen, die gegen cis-Platin-Verbindungen resistent sind, bei der Behandlung von cis-Oxoplatin vorteilhafte Effekte zeigen. Weiterhin ist der nephrotoxische Effekt von cis-Oxoplatin im Vergleich zu cis-Platin viel geringer und die antimetastatische Wirkung von cis-Oxoplatin ist höher als die von cis-Platin. Dies hat seine Ursache unter anderem auch darin, dass cis-Oxoplatin-Verbindungen aufgrund ihrer anderen räumlichen Struktur beispielsweise auf eine andere Art und Weise mit DNA-Molekülen wechselwirken. So basiert beispielsweise die Bindung ausgewählter cis-Platin-Verbindungen an DNA-Molekülen auf einer inneren Substitution von Chlorliganden, währenddessen die Bindung von cis-Oxoplatin mit DNA-Molekülen auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen basiert. Im Körper eines Patienten, der ein Mensch oder ein Tier sein kann, zeigen cis-Oxoplatin-Verbindungen weitgehend inertes Verhalten. Aus diesem Grunde können sie in höheren Konzentrationen ohne toxische Nebeneffekte eingesetzt werden als cis-Platin-Verbindungen. Eine weitere Besonderheit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel, die cis-Oxoplatin umfassen, ist, dass sie gegen nahezu alle Arten von Tumoren eine Antitumorwirksamkeit zeigen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel haben insbesondere in der Leber und in der Niere eine geringere Halbwertszeit als pharmazeutische Mittel, die auf cis-Platin-Verbindungen basieren. Besonders vorteilhaft ist es, dass die erfindungsgemäßen Mittel eine sehr gute Wirkung zeigen, wenn sie oral gegeben werden, da sie sehr schnell in eine systemische Zirkulation innerhalb des Körpers übergehen, was zu einer deutlichen

Erhöhung ihrer Antitumoraktivität, die sich beispielsweise in der Reduktion der Tumogröße zeigt, führt. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Salben, Cremes und Gele mit sehr gutem Erfolg in der topischen Chemotherapie eingesetzt werden. Bei dieser topischen Chemotherapie wird beispielsweise die erfindungsgemäße Salbe, die Creme bzw. das Gel oder aber auch ein Puder direkt auf die Hautoberfläche aufgetragen. Dies kann auch dann sinnvoll sein, wenn sich noch kein Tumor ausgebildet hat, sich aber bereits bestimmte Vorformen, wie zum Beispiel Akrokeratosen manifestiert haben. Diese Anwendung ist deshalb besonders vorteilhaft, da nicht der gesamte Organismus von eventuell auftretenden Nebenwirkungen betroffen ist. Vorteilhafterweise ist die Haut in der Lage, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel in Form eines Depots aufzunehmen, das heißt, die Halbwertszeit des Wirkstoffes der erfindungsgemäßen Mittel in der Haut beträgt ungefähr 12 Tage. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel können weiterhin bevorzugt in der intraperitonealen Chemotherapie eingesetzt werden. Durch diese Therapie werden insbesondere abdominale Tumorerkrankungen behandelt. Derartige Chemotherapien können beispielsweise mit einer hyperthermischen intraperitonealen Chemotherapie kombiniert werden. Die hierbei auftretenden hyperthermischen Effekte lassen die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel sensitiver auf die Tumoren wirken. Die intraperitoneale Chemotherapie kann insbesondere bei dem Ovarialkarzinom angewendet werden.

Im Folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

1. Anwendung von cis-Diammoniumdichlorodihydroxoplatin (IV) und seinen Salzen

Wachstumsinhibitionsversuche an verschiedenen humanen Zelllinien zeigen die unterschiedlichen Aktivitäten von cis-Platin, cis-Oxoplatin und Oxaliplatin. Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass cis-Oxoplatin eine ähnliche Aktivität wie Oxaliplatin aufweist, aber eine größere Aktivität als Carboplatin besitzt. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse wieder, die mit cis-Platin, Oxoplatin, Carboplatin und Oxaliplatin generiert wurden (die angegebenen Werte sind IC50-Werte in µg/ml, das heißt, die Konzentration, bei der 50 % der Zellen überleben, nd = nicht bestimmt, res = resistant = nicht-sensitiv oder ein IC50-Wert kann bei einer Konzentration bis zu 40 µg/ml nicht bestimmt werden; IC = Inhibitions-Konzentration).

15

Tabelle 1

Zelllinie	cis-Platin	cis-Oxoplatin	Carbo-platin	Oxali-platin
HOS Osteosarcoma	nd	2.5	5	nd
SaOS Osteosarcoma	nd	5	5	nd
PC3 Prostate	res	7.5	10	nd
M607 Melanoma	0.3	5	10	10
M518 Melanoma	40	res	res	res
Me128 Melanoma	0.3	2.5	10	10
JVSO Melanoma	40	10	res	res
Panc1 Pancreatic cancer	1	40	20	5
BxPC3 Pancreatic cancer	0.6	2.5	10	10
MiaPaCa2 Pancreatic cancer	1.5	5	5	5
HCT8 Colon carcinoma	5	40	res	res

HT29 Colon carcinoma	0.3	20	20	20
HCT-15 Colon carcinoma	0.3	20	res	10
A498 Renal cells	1	20	res	10
C320DM Colon carcinoma	0.3	2.5	10	0.15
Colo205 Colon carcinoma	10	res	res	1
CC1227 Colon carcinoma	0.3	10	res	0.2
MCF-7 Brust cancer	2.5	5.5	res	res
T47D Brust cancer	0.3	2.5	nd	0.1

Tabelle 2

Zelllinie	IC50 µg/ml	
	cis-Oxoplatin	Cis-Oxoplatin-Natriumsalz
T47D Brust cancer	3	18
SK-OV3 Ovarian cancer	15	22
U 373 MG Astrocytoma	15	18
BxPC3 Pancreatic carcinoma	13	12
SK-OV4 Ovarian cancer	16,2	12,8
PC3 Prostata	7,5	5,3
CaCo-2	1,52	2,22

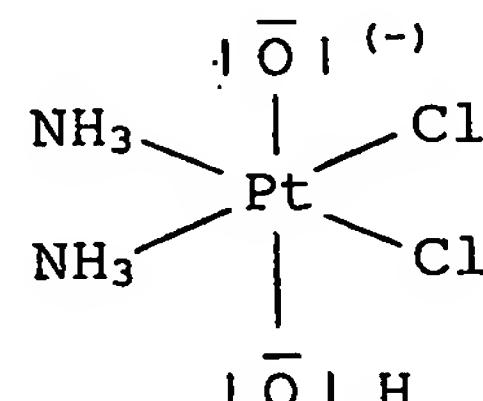
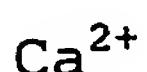
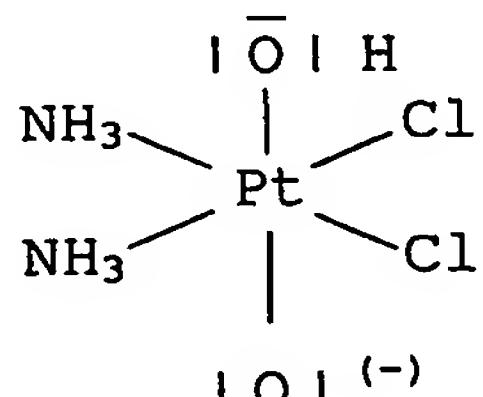
Colon		
CRO2B	3,0	10,1
Carcinoid		
HT29	13,5	4,55
Colon		
Du145	19,0	27,0
Prostata		
SW480	8,2	2,5
Colon		
SIM	15,2	11,2
Sarcom		

Die Aktivitäten differieren je nach Zelllinie. Das Na-Salz ist deutlich effektiver (ca. 70%) bei HT29 und SW480 und effektiver bei SK-OV4, PC3 und SIM (ca. 30%) und weniger effizient bei CaCo-2, DU145 und CRO2B-Zellen. Für diese Zellen beträgt der IC50-Wert daher $10,5+/-6,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ für Oxoplatin versus $9,5+/-8 \mu\text{g}/\text{ml}$ für das Natrium-Salz.

Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass chemisch sehr ähnliche Platinverbindungen, wie zum Beispiel cis-Platin und cis-Oxoplatin, unterschiedliche Wirkungen auf verschiedene Humankrebszellen haben und dass die Salze der Platinverbindungen ein anderes Verhalten auf Tumoren zeigen als die Basenverbindungen, aus denen die Salze generiert wurden. Ganz allgemein und über die konkreten Versuche hinausgehend zeigt sich, dass die DNA-Bindungsfähigkeiten von cis-Oxoplatin-Salzen, insbesondere von cis-Oxoplatin-Natriumsalz, unerwartet gegenüber denen von cis-Oxoplatin sind. Dies kann beispielsweise seine Ursache in der unterschiedlichen Struktur der DNA-Addukte haben, die einerseits mit der Base und zum anderen mit dem Salz gebildet werden. Weiterhin kann vermutet werden, dass die cis-Oxoplatin-Salze einen anderen Prozess der Biotransformation durchlaufen als die

entsprechenden Basen. Diese unerwarteten Unterschiede haben eine große Bedeutung beim Einsatz in der Tumorthерапie von Basen und Salzen. Weitere wichtige Punkte des unterschiedlichen Verhaltens von Basen und Salzen sind zum Beispiel: die Aufnahme, die Ausbreitung und die Verteilung im Gewebe sowie in einzelnen Organen. Die intrazelluläre Aufnahme und die Toxizität der cis-Oxoplatin-Natriumsalze ist eine andere als die der entsprechenden Base; die Absorption und die Auflösung sowie die Pharmakogenetik der cis-Oxoplatin-Salze ist nicht mit denen der Base vergleichbar.

Die Art der Wechselwirkung mit der DNA wie auch die Effizienz und die Wirksamkeit sowie auch die therapeutische Potenz der cis-Oxoplatin-Salze ist eine andere als die von cis-Oxoplatin. Dies kann unter anderem an der chemischen Struktur von cis-Oxoplatin-Calziumsalzen als ein Beispiel von Salzen aus zweiwertigen Kationen gezeigt werden:



An dieser Struktur zeigt sich, dass Salze wie zum Beispiel Calziumsalze eine vollkommen andere Struktur als die entsprechende Base haben. Diese unterschiedlichen stereochemischen Eigenschaften bewirken ein anderes Verhalten bei der Wechselwirkung mit der DNA in Zellen, insbesondere Krebszellen. Durch die unterschiedliche Struktur der Salze kann eine geringere Dosis ausreichend sein, um einen thera-

apeutischen Effekt zu erzielen. Weiterhin kann die Bio-transformation dazu führen, dass die Platin(IV)-Komplexe im Körper zu Platin(II)-Komplexen umgebildet werden, wobei die Platin(IV)- und die Platin(II)-Komplexe auf unterschiedliche Tumoren unterschiedlich wirken (siehe Tabelle I).
5

2. Zytotoxische Aktivität von trans-Oxoplatin (TRAXO)

Trans-Oxoplatin wurde mit einer Anfangskonzentration von 10 40 µg/ml und 2-fachen Schritten gegen Panel für Zelllinien getestet. Da die IC50-Werte in den meisten Fällen nicht erreicht wurden, ist das Überleben der Zellen bei der höchsten Konzentration angegeben.

15 Tabelle 3

zelllinie	% Überleben bei 40 µg/ml TRAXO (außer wenn 20 µm/ml angezeigt sind)
U-87-MG Astrocytoma	100
ASTRO Astrocytoma	82 (20) / 71
SW620 Colon carcinoma	43 / 51 / 97
MDA-MB-231 Brust cancer	70 / 103 / 106
G-292 Osteosarcoma	8.6 / 68
PANC1 Pancreatic cancer	100
CRO1A Carcinoid	87 / 104 / 70
CRO2B Carcinoid	24 / 57
MIAPaCa2 Pancreatic Cancer	92 / 83
Fib 3 Fibroblasts	91
K562 Leukaemia	97
WI-38 Embry, lung fibroblasts	21
COLO 205 Colon carcinoma	109
HCT-15 Colon carcinoma	100

T-47D	Brust cancer	101
HL-60	Leukaemia	0.5
HOS	Osteosarcoma	4.3
ACHN	Renal carcinoma	48
BxPC3	Pancreatic carcinoma	106

Wie durch die Versuche an 19 Zelllinien gezeigt wird, hat TRAXO eine erhebliche Aktivität gegen eine Colon Karzinomzelllinie (SW 620), gegen 2 Osteosarcom-Zelllinien (G-292, HOS), gegen eine Nierenkarzinom-Zelllinie (ACHN), eine Leukämiezelllinie (HL-60) und eine embryonale Lungenfibroblastenzelllinie (WI-38). Zelllinien, die gegen cis-Oxoplatin sensitiv sind, wie beispielsweise T-47D und BxPC3, sind nicht sensitiv gegenüber TRAXO. Die Salze der trans-Oxoplatinverbindungen können ein unterschiedliches therapeutisches Potential und eine andere Wirksamkeit gegen einzelne humane Krebszellen und Zelllinien sowie Tumoren haben.

Vergleich der Wirkung von cis-Oxoplatin und dem Salz cis-Oxoplatin-Ca

Die Wirkung von cis-Oxoplatin-Ca wurde mit cis-Oxoplatin bei 10 Zelllinien verglichen (Tab. 4).

(IC50 Werte sind als µg/ml angegeben, der Test wurde als Formazantest durchgeführt).

Tab. 4

Zellline	Ursprung	Oxoplatin IC50 (µg/ml)	Oxoplatin-Ca IC50 (µg/ml)
SW480	Colon	8.2	2.5
MDA-MB-435	Brust	16.5	12.0
BT20	Brust	3.75	3.5
Colo205	Colon	29.0	13.5

	Dul45	Prostata	19.0	14.5
	HT29	Colon	13.5	8.0
	CRO2B	Karcinoid	3.0	2.20
	CaCo-2	Colon	1.52	0.87
5	BxPC3	Pankreas	26.0	30.0
	T47D	Brust	2.5	3.6

Der IC₅₀ (\pm SEM) Mittelwert von cis-Oxoplatin für alle
 10 Zelllinien ist 12.3 ± 3.2 verglichen mit cis-Oxoplatin-Ca
 mit einem Wert von IC₅₀ (\pm SEM) gleich 9.1 ± 2.8 .

Die folgende Gegenüberstellung zeigt Dose-response
 Abhängigkeiten für Cis-Oxoplatin versus Cis-oxoplatin-Na in
 15 PC3 Zellen:

	Konz. (μ g/ml)	% Überleben/Oxoplatin	%Überl./Na-Salz
20	40	15.8 ± 2.7	0.6 ± 0.5
	20	56.7 ± 6.3	33.2 ± 3.0
	10	87.4 ± 11.8	77.7 ± 2.4
	5	105.2 ± 10.8	109.3 ± 9.1

25 Dies sind typische Ergebnisse für PC3, SK-OV4 und SIM. Das
 Na-Salz ist aktiver in höheren Konzentrationenbereichen;
 die Unterschiede sind geringer bei niedrigeren
 Konzentrationen. Cis-Oxoplatin-Na hat vermutlich eine
 leicht veränderte Struktur oder einen anderen
 30 Wirkmechanismus im Vergleich zu Oxoplatin, welche es 30 -
 70% aktiver oder 40-50% weniger aktiv als cis-Oxoplatin bei
 bestimmten Zelllinien wirken lassen. Die sogenannte
 superior activity von cis-Oxoplatin-Na scheint in höheren
 Konzentrationsbereichen zu liegen ($\text{über } 5 \mu\text{g/ml}$).

35 3. Die therapeutische Wirkung der anmeldungsgemäßen Salben,
 Infusionslösungen und Tabletten

In einer ersten Versuchsreihe wurden Tabletten, Salben und Infusionslösungen an verschiedenen Tumor-Ratten getestet, die innere wie auch äußere Tumoren ausbilden. Die anderen Arzneimittel gemäß der Erfindung wurden in weiteren sich anschließenden Versuchsreihen getestet. Die Tablette enthielt nach Kombination von cis-Oxoplatin und Grundstoff 5 50 mg cis-Oxoplatin, 39,5 mg Lactose, 2,5 mg Maisstärke, 2,5 mg Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, 2,5 mg Calciumhydrogenphosphat 2H₂O, 2,5 mg Cellulosepulver und 10 0,5 mg Magnesiumstearat. Die Salbe umfasste nach in Kontakt bringen von cis-Oxoplatin und Grundstoff 50 mg cis-Oxo-platin, 120 mg Propylenglykol, 5,5 mg Macrogolstearat 1000, 22 mg Cetylstearylalkohol und 851,5 mg Vaseline. Die Infusionslösung umfasste in einer Präparation einer 5 mg/ml 15 Lösung 5 mg cis-Oxoplatin, 9 mg Benzylalkohol, 2 mg Polysorbat 80, 650 mg Sorbitollösung 70% und 500 mg Wasser.

Alle Arzneimittel wurden ca. 30 min bis eine Stunde vor der Applikation bereitgestellt, indem der Wirkstoff cis-20 Oxoplatin mit dem Grundstoff miteinander gemischt wurden.

Die Tabletten wurden als Futterbeimischung verabreicht. Die Infusion der Infusionslösung erfolgte in laborüblicher Weise über einen Infusionsschlauch. Die Salbe wurde auf die 25 Areale des Rückens aufgetragen, der entartetes Gewebe aufwies.

Die Tumorwirksamkeit wurde durch Gewichtsbestimmung und durch Abmessen der äußeren Areale des entarteten Gewebes 30 bestimmt. Die Tumorwirksamkeit wurde vergleichsweise auch mit einer Infusionslösung umfassend Oxoplatin in einer Natriumchloridlösung getestet sowie mittels direkter oraler Gabe von Oxoplatin und durch das Aufbringen von 35 Oxoplatinpulver, welches durch einen Verband auf dem Tumorareal auf dem Rücken des Labortieres positioniert

wurde. Weiterhin wurden Tabletten getestet, die cis-Oxoplatin und Natriumhydrogenkarbonat bzw. Sodiumalginat umfassten.

5 Die Gabe von reinem Oxoplatin ohne die erfindungsgemäß definierten Grundstoffe führte zu einer Verringerung des Tumorwachstums. Allerdings sind Irritationen am umgebenden Gewebe durch das reine Oxoplatin erkennbar, weiterhin wird Oxoplatin sehr schnell wieder ausgeschieden. Die Tabletten,
10 die cis-Oxoplatin und Natriumhydrogenkarbonat und Sodiumalginat umfassten, führten bei den Ratten zu einer Ödembildung. Es wurde vermutet, dass die Kohlendioxidbildung durch das HCl des Magensaftes und das Hydrogenkarbonat zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens
15 führt. Die Vergrößerung des Plasmavolumens bedingt erhöhten Blutdruck und die Ödembildung. Da Platinkomplexe Nierentoxisch sein können, fördert die Ödembildung zusätzlich Niereninsuffizienz. Die erfindungsgemäß beanspruchten getesteten Arzneimittel weisen diese
20 Nachteile nicht auf. Insbesondere die Verwendung von Salzen des cis-Oxoplatin führt zu einer weiteren Verbesserung der Antitumorwirksamkeit. Die Vergleichssubstanzen haben entweder größere Nebenwirkungen oder eine geringere Antitumorwirksamkeit als die erfindungsgemäßen
25 Arzneimittel. Die Ergebnisse, die mit den weiteren Arzneimittel gemäß der Erfindung gewonnen wurden, sind mit denen der Tabletten, Salben und Infusionslösungen vergleichbar. Eingesetzt wurden die konkret offenbarten Zusammensetzungen.

Patentansprüche

5

1. Kit umfassend cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV), insbesondere dessen Salze, und räumlich getrennt hiervon einen Grundstoff eines pharmazeutischen Mittels, ausgewählt aus der Gruppe umfassend eine Tablette, eine Kapsel, ein Dragee, ein Zäpfchen, eine Salbe, eine Creme, eine Infusions- und/oder eine Injektionslösung und gegebenenfalls eine Information zum in Kontakt bringen der Inhalte des Kits, wobei die Grundstoffe so ausgewählt sind, dass nach dem in Kontakt bringen des cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) mit dem Grundstoff die Kapsel Oxoplatin : Siliciumdioxid : Mannitol oder Magnesiumstearat im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 umfasst,
die Tablette cis-Oxoplatin : Lactose : Maisstärke : Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz : Calciumhydrogenphosphat 2H₂O : Cellulosepulver : Magnesiumstearat im Verhältnis von 10 bis 500 : 20 bis 150 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 umfasst,
oder die Tablette alternativ cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Magnesiumstearat im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 umfasst,
die Creme cis-Oxoplatin : Benzylalkohol : Cetylstearylalkohol : Macrogolstearat 1000 : Isopropylpalmitat : Glycerol : Sorbitol-Lösung 70 % : Wasser im Verhältnis von 0,2 bis 8 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10 : 0,1 bis 7 : 0,1 bis 7 : 0,2 bis 8 : 0,2 bis 8 : 20 bis 60 umfasst,
die Salbe cis-Oxoplatin : Propylenglykol : Macrogolstearat 1000 : Cetylstearylalkohol : Vaseline im Ver-

10

15

20

25

30

35

hältnis von 2 bis 20 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 1 bis 10
: 25 bis 400 umfasst,

das Gel cis-Oxoplatin : Hydroxyethylcellulose : Chloro -
aerosol : Natriumhydroxid : Natriumhydrogenphosphat -
5 dihydrat : Wasser im Verhältnis von 2 bis 20 : 100 bis
600 : 5 bis 40 : 0,1 bis 7 : 20 bis 60 : 3000 bis 5000 O
umfasst,

das Zäpfchen cis-Oxoplatin : Siliciumdioxid : Hartfett
im Verhältnis von 0,1 bis 10 : 0,1 bis 10 : 30 bis 300
10 umfasst,

oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose :
Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogencarbonat :
Stearinsäure : Magnesiumstearat : hochdispersem Sili-
ciumdioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100
15 : 700 bis 4000 : 200 bis 600 : 10 bis 1000 : 10 bis
1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 10
umfasst,

oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose
1H₂O : Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogen-
20 carbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : Silicium-
dioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 100 :
1000 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis
1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7
umfasst,

25 oder das Zäpfchen alternativ cis-Oxoplatin : Lactose
1H₂O : Maisstärke : Adipinsäure : Natriumhydrogen-
carbonat : Stearinsäure : Magnesiumstearat : Silicium-
dioxid : Polysorbat 80 im Verhältnis von 10 bis 1000 :
1500 bis 5000 : 300 bis 1000 : 10 bis 1000 : 10 bis
30 1000 : 1 bis 100 : 1 bis 100 : 1 bis 15 : 0,1 bis 7
umfasst,

die Injektions- oder Infusionslösung cis-Oxoplatin :
Benzylalkohol : Polysorbat 80 : Sorbitollösung 70 % :
Wasser im Verhältnis von 0,2 bis 8 : 1 bis 10 : 0,1 bis
35 7 : 100 bis 800 : 100 bis 400 umfasst,

oder die Injektions- oder Infusionslösung alternativ cis-Oxoplatin : Mannitol : Wasser im Verhältnis von 0,1 bis 7 : 5 bis 40 : 1 bis 10 umfasst.

5

2. Kit nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
es ein chemotherapeutischer Kit ist.

10

3. Verwendung des Kits nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung eines pharmazeutisches Mittel zur Behandlung von Tumoren, wobei bevorzugt vor der Anwendung an einem Patienten cis-Diammoniumdichlorotransdihydroxoplatin (IV) in einen bereitgestellten Grundstoff eingebracht wird.

15

4. Pharmazeutisches Mittel herstellbar durch Kombination der Bestandteile des Kits nach einem der Ansprüche 1 oder 2.

20

5. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, dass die Kapsel zusätzlich Siliciumdioxid und Mannitol oder Siliciumdioxid und Magnesiumstearat und/oder pharmazeutisch akzeptierbare Vehikel, insbesondere Siosomen, Liposomen und/oder Nanokapseln umfasst.

25

6. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass

30

die Kapsel 50 mg Siliciumdioxid, 50 mg Mannitol oder
50 mg Magnesiumstearat und 50 mg Oxoplatin umfasst,
oder alternativ, 50 mg cis-Oxoplatin, 39,5 mg Lactose
oder 39 mg, 2,5 mg oder 2 mg Maisstärke, 2,5 mg Poly(o-
5 Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, 2,5 mg Calciumhydro-
genphosphat 2H₂O, 2,5 mg Cellulosepulver und 0,5 mg
Magnesiumstearat umfasst, oder alternativ, cis-
Oxoplatin, 50 mg Siliciumdioxid und 50 mg Magnesium-
stearat umfasst.

10

7. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden
Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

15 die Kapsel 50 mg Siliciumdioxid, 50 mg Mannitol oder
50 mg Magnesiumstearat und 50 mg Oxoplatin umfasst,
oder alternativ, 50 mg cis-Oxoplatin, 39,5 mg Lactose
oder 39 mg, 2,5 mg oder 2 mg Maisstärke, 2,5 mg Poly(o-
Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, 2,5 mg Calciumhydro-
genphosphat 2H₂O, 2,5 mg Cellulosepulver und 0,5 mg
20 Magnesiumstearat umfasst, oder alternativ, cis-
Oxoplatin, 50 mg Siliciumdioxid und 50 mg Magnesium-
stearat umfasst.

25

8. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden
Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

30 die Creme 50 mg cis-Oxoplatin, 20 mg Benzylalkohol,
100 mg Cestylstearylalkohol, 25 mg Macrogolstearat
1000, 20 mg Isopropylpalmitat, 40 mg Glycerol, 50 mg
Sorbitol und 205 mg Wasser umfasst.

9. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Salbe 50 mg cis-Oxoplatin, 120 mg Propylenglykol, 5 5,5 mg Macrogolstearat 1000, 22 mg Cestylstearylalkohol und 851,5 mg Vaseline umfasst.

10. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden 10 Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

das Gel 0,05 g cis-Oxoplatin, 1,8 g Hydroxyethylcellulose, 0,1 g Chloroaerosol, 0,005 g Natriumhydroxid, 0,17 g Natriumhydrogenphosphatdihydrat und 15 97,875 g Wasser umfasst.

11. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass das Zäpfchen 0,02 g cis-Oxoplatin, 0,02 g Siliciumdioxid und 1,85 g Hartfett umfasst, alternativ, dass das Zäpfchen 20 mg cis-Oxoplatin, 1055, 40 mg Lactose, 170 mg Maisstärke, 63,60 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg hochdisperse Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80 umfasst, alternativ, dass das Zäpfchen 20 mg cis-Oxoplatin, 1350 mg Lactose 1H₂O, 170 mg Maisstärke, 65 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg

25 hochdisperse Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbat 80 umfasst, oder alternativ, dass das Zäpfchen 50 mg cis-Oxoplatin, 1450 mg Lactose 1H₂O, 170 mg Maisstärke, 65 mg Adipinsäure, 50 mg Natriumhydrogencarbonat, 5 mg Stearinsäure, 4,5 mg Magnesiumstearat, 3 mg

hochdisperses Siliciumdioxid und 0,5 mg Polysorbit 80 umfasst.

- 5 12. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Präparation einer 5 mg/ml Injektions- oder
Infusionslösung 5 mg cis-Oxoplatin, 9 mg Benzylalkohol,
10 2 mg Polysorbat 80, 650 mg Sorbitollösung 70% und
500 mg Wasser umfasst.
- 15 13. Pharmazeutisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Tablette 50 mg cis-Oxoplatin, 39,5 mg Lactose, 2,5 mg Maisstärke, 2,5 mg Poly(o-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, 2,5 mg Calciumhydrogenphosphat 2H₂O, 2,5 mg Cellulosepulver und 0,5 mg Magnesiumstearat oder
20 alternativ
50 mg cis-Oxoplatin, 50 mg Siliciumdioxid und 50 mg Magnesiumstearat umfasst.
- 25 14. Verwendung des pharmazeutischen Mittels nach einem der Ansprüche 4 bis 13 zur Prophylaxe oder Therapie von Krebserkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/002297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K33/24 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199815 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1998-167679 XP002321279 & RU 2 086 261 C1 (UNIV MOSC LOMONOSOV CHEM FACULTY) 10 August 1997 (1997-08-10) abstract</p> <p>-----</p> <p>TOBE M L ET AL: "Structure, activity, reactivity and solubility relationships of platinum diamine complexes" J.CLIN.EMATOL.ONCOL. 1977, vol. 7, no. 1, 1977, pages 114-137, XP008027197 page 129, paragraph 3 - page 132, paragraph 2; table 14</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-14
X		1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2005

Date of mailing of the international search report

05/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/002297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PRESNOV, M. A. ET AL: "The antitumor activity of oxoplatinum" NEOPLASMA (1985), 32(1), 73-83, 1985, XP008027150 the whole document ----- PRESNOV, M. A. ET AL: "Antitumor properties of cis-dichlorodiamminedihydroxyplatinum(IV)" IZVESTIYA AKADEMII NAUK SSSR, SERIYA BIOLOGICHESKAYA (1986), (3), 417-28, 1986, XP008027144 abstract ----- ORR, R. M. ET AL: "Evaluation of novel platinum (II), and platinum (IV) ammine/amine complexes in L1210 murine leukemia cell lines sensitive and resistant to cisplatin and tetraplatin" CELLULAR PHARMACOLOGY (1993), 1(1), 17-23, 1993, XP008027140 abstract; table 5 ----- BRANDON R J ET AL: "Synthesis, characterization, and properties of a group of platinum (IV) complexes." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. UNITED STATES JUL 1984, vol. 27, no. 7, July 1984 (1984-07), pages 861-865, XP001184796 ISSN: 0022-2623 the whole document ----- PRESNOV, M. A. ET AL: "Cycloplatam and oxoplatin - the new antitumor platinum compounds of the second generation" ARCHIV FUER GESCHWULSTFORSCHUNG (1988), 58(1), 43-9, 1988, XP008027148 the whole document ----- KELLAND, L. R. ET AL: "Structure-activity relationships in a series of novel platinum(II) and platinum(IV) ammine-amine complexes evaluated against a panel of human ovarian carcinoma cell lines" JOURNAL OF CELLULAR PHARMACOLOGY (1992), 2(6), 331-42, 1992, XP008027138 abstract; figure 1; table 4 -----	1-14 1-14 1-14 1-14 1-14 1-14 1-14 1-14 1-14

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/002297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KEPRTOVÁ J ET AL: "The effect of second generation platinum cytostatics on mammalian cell proliferation." NEOPLASMA. CZECHOSLOVAKIA 1990, vol. 37, no. 2, 1990, pages 121-129, XP008027200 ISSN: 0028-2685 abstract page 125, paragraph 2; figures 4,6	1-14
X	BLATTER E E ET AL: "Interaction of the antitumor agents cis,cis,trans-PtIV(NH ₃) ₂ C ₁₂ (OH) ₂ and cis,cis,trans-PtIV'-(CH ₃) ₂ CHNH ₂ !2C ₁₂ (OH) ₂ and their reduction products with PM2 DNA." BIOCHEMISTRY. UNITED STATES 9 OCT 1984, vol. 23, no. 21, 9 October 1984 (1984-10-09), pages 4817-4820, XP001184794 ISSN: 0006-2960 abstract page 4817, column 1, paragraph 1 - page 4818, column 1, paragraph 1 page 4820, column 1, paragraph 3	1-14
X	KONOVALOVA, A. L. ET AL: "Antineoplastic effect of complex platinum(IV) compounds" DOKLADY AKADEMII NAUK SSSR (1977), 234(1), 223-6 'BIOCHEM.!', 1977, XP008027146 the whole document	1-14
X	YEN, TRAN CONG ET AL: "Study on potential of prolongation of survival in mice with cancers (before and after amputation) treated with cis-dichlorodiamine trans-dihydroxo platinum(IV)" TAP CHI DUOC HOC (2001), (2), 19-21, 2001, XP001184196 abstract	1-14
X	TRAN, CONG YEN ET AL: "Action of platinum(IV) complexes on sarcoma TG-180 cells in vivo" TAP CHI DUOC HOC (1998), (6), 18-20, 1998, XP001184197 abstract	1-14
X	NGUYEN, THI QUY ET AL: "The antitumor effectiveness of a platinum(IV) compound in Swiss mice" TAP CHI DUOC HOC (1998), (3), 21-23, 1998, XP001184198 abstract	1-14

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/002297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AREF'EVA A K ET AL: "Antitumor effectiveness and nephrotoxicity of oxoplatinum!" VOPROSY ONKOLOGII. USSR 1990, vol. 36, no. 3, 1990, pages 331-334, XP008027204 ISSN: 0507-3758 abstract	1-14
X	KELLAND L R ET AL: "A novel trans-platinum coordination complex possessing in vitro and in vivo antitumor activity." CANCER RESEARCH. UNITED STATES 1 NOV 1994, vol. 54, no. 21, 1 November 1994 (1994-11-01), pages 5618-5622, XP001161097 ISSN: 0008-5472 abstract; figure 1	1-14
X	WO 03/066526 A (IMMCONT GMBH & KG PHARMOPLATIN ;MELNIKOV MIKHAIL YAKOVLEVICH (RU);) 14 August 2003 (2003-08-14) abstract page 2, paragraph 7 - page 3, paragraph 1; table 3	1-14
X	EP 0 339 772 A (JOHNSON MATTHEY PLC) 2 November 1989 (1989-11-02) the whole document	1-14
X	US 4 119 653 A (TOBE MARTIN LESLIE ET AL) 10 October 1978 (1978-10-10) the whole document	1-14
X	VOLLANO J F ET AL: "DNA BREAKAGE BY A PERHYDRATE COMPLEX OF CIS,CIS,TRANS-PTIVCL ₂ (NH ₃) ₂ (OH) ₂ " JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, XX, XX, vol. 106, no. 9, 1984, pages 2732-2733, XP001187504 ISSN: 0002-7863 page 2732, column 2, paragraph 1	1-14
X	NOVAKOVA, OLGA ET AL: "DNA interactions of antitumor platinum(IV) complexes" EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY (1995), 228(3), 616-24, 1995, XP008027141 abstract page 622, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 2	1-14
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2004/002297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category •	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BRABEC V ET AL: "TETRAVALENT PLATINUM COMPLEXES CAN EXERT THEIR ANTITUMOR EFFECT VIA DIRECT REACTION WITH DNA" STUDIA BIOPHYSICA, vol. 114, no. 1-3, 1986, pages 199-207, XP008027208</p> <p>7TH CMEA (COUNCIL ON MUTUAL ECONOMIC AID) SYMPOSIUM ON BIOPHYSICS OF NUCLEIC ACIDS AND PROTEINS, BRN ISSN: 0081-6337 abstract page 206, paragraph 4 - page 207, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1-14
X	<p>GUTSCHE, W. ET AL: "Structure-activity relationships of active antineoplastic platinum(II) and (IV) coordination compounds" ARCHIV FUER GESCHWULSTFORSCHUNG (1989), 59(4), 233-8, 1989, XP008027147 abstract tables 2-4</p> <p>-----</p>	1-14
X	<p>GIANDOMENICO C M ET AL: "CARBOXYLATION OF KINETICALLY INERT PLATINUM(IV) HYDROXY COMPLEXES. AN ENTREE INTO ORALLY ACTIVE PLATINUM(IV) ANTITUMOR AGENTS" METAL CONSTRUCTION, CAMBRIDGE, GB, vol. 34, 1995, pages 1015-1021, XP001005596 the whole document</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE2004/002297

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE2004/002297

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
RU 2086261	C1	10-08-1997	NONE		
WO 03066526	A	14-08-2003	AU 2002308905 A1 WO 03066526 A1		02-09-2003 14-08-2003
EP 0339772	A	02-11-1989	AU 3112789 A DK 105889 A EP 0339772 A1 FI 890951 A JP 2096523 A NO 891122 A NZ 228267 A PT 90027 A US 4892735 A ZA 8901524 A		21-09-1989 17-09-1989 02-11-1989 17-09-1989 09-04-1990 18-09-1989 21-12-1990 10-11-1989 09-01-1990 25-10-1989
US 4119653	A	10-10-1978	GB 1585103 A BE 853296 A1 CH 631431 A5 DE 2715492 A1 FR 2347378 A1 JP 1477779 C JP 52156821 A JP 63020805 B NL 7703752 A US 4182724 A ZA 7702020 A		25-02-1981 01-08-1977 13-08-1982 20-10-1977 04-11-1977 27-01-1989 27-12-1977 30-04-1988 10-10-1977 08-01-1980 27-12-1978

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002297

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K33/24 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199815 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1998-167679 XP002321279 & RU 2 086 261 C1 (UNIV MOSC LOMONOSOV CHEM FACULTY) 10. August 1997 (1997-08-10) Zusammenfassung -----	1-14
X	TOBE M L ET AL: "Structure, activity, reactivity and solubility relationships of platinum diamine complexes" J.CLIN.EMATOL.ONCOL. 1977, Bd. 7, Nr. 1, 1977, Seiten 114-137, XP008027197 Seite 129, Absatz 3 - Seite 132, Absatz 2; Tabelle 14 ----- -/-	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

15. März 2005

Anmeldedatum des Internationalen Recherchenberichts

05/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002297

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PRESNOV, M. A. ET AL: "The antitumor activity of oxoplatinum" NEOPLASMA (1985), 32(1), 73-83, 1985, XP008027150 das ganze Dokument -----	1-14
X	PRESNOV, M. A. ET AL: "Antitumor properties of cis-dichlorodiamminedihydroxyplatinum(IV)" IZVESTIYA AKADEMII NAUK SSSR, SERIYA BIOLOGICHESKAYA (1986), (3), 417-28, 1986, XP008027144 Zusammenfassung -----	1-14
X	ORR, R. M. ET AL: "Evaluation of novel platinum (II), and platinum (IV) ammine/amine complexes in L1210 murine leukemia cell lines sensitive and resistant to cisplatin and tetraplatin" CELLULAR PHARMACOLOGY (1993), 1(1), 17-23, 1993, XP008027140 Zusammenfassung; Tabelle 5 -----	1-14
X	BRANDON R J ET AL: "Synthesis, characterization, and properties of a group of platinum (IV) complexes." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. UNITED STATES JUL 1984, Bd. 27, Nr. 7, Juli 1984 (1984-07), Seiten 861-865, XP001184796 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument -----	1-14
X	PRESNOV, M. A. ET AL: "Cycloplatam and oxoplatin - the new antitumor platinum compounds of the second generation" ARCHIV FUER GESCHWULSTFORSCHUNG (1988), 58(1), 43-9, 1988, XP008027148 das ganze Dokument -----	1-14
X	KELLAND, L. R. ET AL: "Structure-activity relationships in a series of novel platinum(II) and platinum(IV) ammine-amine complexes evaluated against a panel of human ovarian carcinoma cell lines" JOURNAL OF CELLULAR PHARMACOLOGY (1992), 2(6), 331-42, 1992, XPO08027138 Zusammenfassung; Abbildung 1; Tabelle 4 -----	1-14
	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002297

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KEPRTOVÁ J ET AL: "The effect of second generation platinum cytostatics on mammalian cell proliferation." NEOPLASMA. CZECHOSLOVAKIA 1990, Bd. 37, Nr. 2, 1990, Seiten 121-129, XP008027200 ISSN: 0028-2685 Zusammenfassung Seite 125, Absatz 2; Abbildungen 4,6	1-14
X	BLATTER E E ET AL: "Interaction of the antitumor agents cis,cis,trans-PtIV(NH ₃) ₂ C ₁₂ (OH) ₂ and cis,cis,trans-PtIV'-(CH ₃) ₂ CHNH ₂ !C ₁₂ (OH) ₂ and their reduction products with PM2 DNA." BIOCHEMISTRY. UNITED STATES 9 OCT 1984, Bd. 23, Nr. 21, 9. Oktober 1984 (1984-10-09), Seiten 4817-4820, XP001184794 ISSN: 0006-2960 Zusammenfassung Seite 4817, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 4818, Spalte 1, Absatz 1 Seite 4820, Spalte 1, Absatz 3	1-14
X	KONOVALOVA, A. L. ET AL: "Antineoplastic effect of complex platinum(IV) compounds" DOKLADY AKADEMII NAUK SSSR (1977), 234(1), 223-6 'BIOCHEM.!', 1977, XP008027146 das ganze Dokument	1-14
X	YEN, TRAN CONG ET AL: "Study on potential of prolongation of survival in mice with cancers (before and after amputation) treated with cis-dichlorodiamine trans-dihydroxo platinum(IV)" TAP CHI DUOC HOC (2001), (2), 19-21, 2001, XP001184196 Zusammenfassung	1-14
X	TRAN, CONG YEN ET AL: "Action of platinum(IV) complexes on sarcoma TG-180 cells in vivo" TAP CHI DUOC HOC (1998), (6), 18-20, 1998, XP001184197 Zusammenfassung	1-14
X	NGUYEN, THI QUY ET AL: "The antitumor effectiveness of a platinum(IV) compound in Swiss mice" TAP CHI DUOC HOC (1998), (3), 21-23, 1998, XP001184198 Zusammenfassung	1-14

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002297

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AREF'EVA A K ET AL: "Antitumor effectiveness and nephrotoxicity of oxoplatinum!" VOPROSY ONKOLOGII. USSR 1990, Bd. 36, Nr. 3, 1990, Seiten 331-334, XP008027204 ISSN: 0507-3758 Zusammenfassung -----	1-14
X	KELLAND L R ET AL: "A novel trans-platinum coordination complex possessing in vitro and in vivo antitumor activity." CANCER RESEARCH. UNITED STATES 1 NOV 1994, Bd. 54, Nr. 21, 1. November 1994 (1994-11-01), Seiten 5618-5622, XP001161097 ISSN: 0008-5472 Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	1-14
X	WO 03/066526 A (IMMCONT GMBH & KG PHARMOPLATIN ;MELNIKOV MIKHAIL YAKOVLEVICH (RU);) 14. August 2003 (2003-08-14) Zusammenfassung Seite 2, Absatz 7 - Seite 3, Absatz 1; Tabelle 3 -----	1-14
X	EP 0 339 772 A (JOHNSON MATTHEY PLC) 2. November 1989 (1989-11-02) das ganze Dokument -----	1-14
X	US 4 119 653 A (TOBE MARTIN LESLIE ET AL) 10. Oktober 1978 (1978-10-10) das ganze Dokument -----	1-14
X	VOLLANO J F ET AL: "DNA BREAKAGE BY A PERHYDRATE COMPLEX OF CIS,CIS,TRANS-PTIVCL ₂ (NH ₃) ₂ (OH) ₂ " JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, XX, XX, Bd. 106, Nr. 9, 1984, Seiten 2732-2733, XP001187504 ISSN: 0002-7863 Seite 2732, Spalte 2, Absatz 1 -----	1-14
X	NOVAKOVA, OLGA ET AL: "DNA interactions of antitumor platinum(IV) complexes" EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY (1995), 228(3), 616-24, 1995, XP008027141 Zusammenfassung Seite 622, Spalte 1, Absatz 3 - Spalte 2, Absatz 2 -----	1-14
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002297

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BRABEC V ET AL: "TETRAVALENT PLATINUM COMPLEXES CAN EXERT THEIR ANTITUMOR EFFECT VIA DIRECT REACTION WITH DNA" STUDIA BIOPHYSICA, Bd. 114, Nr. 1-3, 1986, Seiten 199-207, XP008027208 7TH CMEA (COUNCIL ON MUTUAL ECONOMIC AID) SYMPOSIUM ON BIOPHYSICS OF NUCLEIC ACIDS AND PROTEINS, BRN ISSN: 0081-6337 Zusammenfassung Seite 206, Absatz 4 - Seite 207, Absatz 1 -----	1-14
X	GUTSCHE, W. ET AL: "Structure-activity relationships of active antineoplastic platinum(II) an (IV) coordination compounds" ARCHIV FUER GESCHWULSTFORSCHUNG (1989), 59(4), 233-8, 1989, XP008027147 Zusammenfassung Tabellen 2-4 -----	1-14
X	GIANDOMENICO C M ET AL: "CARBOXYLATION OF KINETICALLY INERT PLATINUM(IV) HYDROXY COMPLEXES. AN ENTREE INTO ORALLY ACTIVE PLATINUM(IV) ANTITUMOR AGENTS" METAL CONSTRUCTION, CAMBRIDGE, GB, Bd. 34, 1995, Seiten 1015-1021, XP001005596 das ganze Dokument -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/DE2004/002297**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/002297

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
RU 2086261	C1	10-08-1997	KEINE			
WO 03066526	A	14-08-2003	AU WO	2002308905 A1 03066526 A1		02-09-2003 14-08-2003
EP 0339772	A	02-11-1989	AU DK EP FI JP NO NZ PT US ZA	3112789 A 105889 A 0339772 A1 890951 A 2096523 A 891122 A 228267 A 90027 A 4892735 A 8901524 A		21-09-1989 17-09-1989 02-11-1989 17-09-1989 09-04-1990 18-09-1989 21-12-1990 10-11-1989 09-01-1990 25-10-1989
US 4119653	A	10-10-1978	GB BE CH DE FR JP JP JP NL US ZA	1585103 A 853296 A1 631431 A5 2715492 A1 2347378 A1 1477779 C 52156821 A 63020805 B 7703752 A 4182724 A 7702020 A		25-02-1981 01-08-1977 13-08-1982 20-10-1977 04-11-1977 27-01-1989 27-12-1977 30-04-1988 10-10-1977 08-01-1980 27-12-1978